

ANNEE 1970

THESE

N^o

672

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Geneviève GOUTTEFARDE, née JABIN

le 10 juin 1939 à St-Germain-en-Laye (Yvelines)

**LE DIABETE INSIPIDE ET SON TRAITEMENT
NOUVELLE OUVERTURE AVEC LE CHLORPROPAMIDE**

Président : M. BRICAIRE, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Geneviève GOUTTEFARDE, née JABIN
le 10 juin 1939 à St-Germain-en-Laye (Yvelines)

LE DIABETE INSIPIDE ET SON TRAITEMENT
NOUVELLE OUVERTURE AVEC LE CHLORPROPAMIDE

Président : M. BRICAIRE, Professeur



A mes Parents

A qui je dois tant

Qu'ils veuillent bien trouver dans ce
travail un nouveau témoignage de ma
reconnaissance et de mon profond amour
filial.

A mon Père

A ma Grande-Mère

A la sœur de

A ma Belle-Mère

A toute ma Famille

A mes amis.

A mon Mari

A mes Enfants

Avec toute ma tendresse

A mes Frères

A mes Grands-Parents

A la mémoire de mon Beau-Père

A ma Belle Mère

A toute ma famille

A mes amis.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur BRICAIRE

Professeur titulaire

Professeur de clinique médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profond respect et de notre vive
gratitude.

A Monsieur le Docteur J. LORiot

Assistant de la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a
accordé son aide précieuse dans son
élaboration.

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage
de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.B. PAOLAGGI

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance, pour le soutien qu'il nous
a accordé durant nos premières années de
Médecine.

I N T R O D U C T I O N

Affection peu grave en soi, mais astreignante quant à ses conséquences, le diabète insipide est une maladie d'actualité, sa fréquence étant accrue par les progrès de la neuro-chirurgie.

- Le diabète insipide est connu depuis 1674, date à laquelle Willis le décrit comme "une polyurie très abondante, sans glucosurie associée à l'ingestion de grandes quantités d'eau".

Si le 17ème siècle voit sa naissance clinique, il faut néanmoins attendre le 20ème siècle et les noms de Roussy et Camus, Du Vigneaud pour le définir physiologiquement.

- Sur le plan physiopathologique, le diabète insipide se présente comme un syndrome polyuro-polydipsique lié à des perturbations hautes supra-optico-post-hypophysaires entraînant un déficit en hormone anti-diurétique ADH ou vasopressine d'où une polyurie primaire.

- Sur le plan clinique, le diabète insipide se résume à deux symptômes :

- Une polyurie considérable
- Une polydipsie qui amène souvent les malades à consulter.

En fait ce sont les symptômes de tout syndrome polyuro-polydipsique, c'est dire toute la valeur que prennent les examens complémentaires.

- Très nombreux, ceux-ci aident au :

- diagnostic étiologique. Le diabète insipide n'étant qu'un syndrome dont la gravité dépend de la cause. Le diabète insipide dit "essentiel" étant une éventualité relativement fréquente mais devant être surveillé très attentivement

pour ne pas laisser se développer une tumeur.

- Diagnostic différentiel, phase primordiale avant d'entreprendre tout traitement.

Les épreuves dont nous disposons permettent d'éliminer assez facilement certains syndromes polyuro-polydipsiques, mais nous verrons que malgré le nombre et la diversité de celles-ci, certains problèmes peuvent n'être pas éclaircis.

- Le traitement du diabète insipide relève logiquement de l'administration de l'hormone post-hypophysaire faisant défaut. Cette thérapeutique fut longtemps le traitement classique utilisé, mais malgré les différentes préparations dont nous disposons, elle expose à des inconvénients majeurs entraînant souvent son interruption.

L'action paradoxale des diurétiques thiazidiques a permis leur utilisation. Mais si ceux-ci réduisent la polyurie, leur efficacité reste souvent incomplète.

- En 1966, un auteur brésilien, Arduino publie un premier travail sur l'action antidiurétique d'un sulfamide hypoglycémiant : le chlorpropamide. Cette publication a pour origine un malentendu, comme nous le raconte Arduino : Un malade soignait son "diabète" avec succès en prenant de sa propre initiative des comprimés de chlorpropamide. Or ce diabète était en fait un diabète insipide.

C'est à partir de cette observation purement fortuite, qu'Arduino décide de prescrire systématiquement dans les syndromes polyuro-polydipsiques, le chlorpropamide.

Depuis de nombreux travaux ont confirmé l'action de ce sulfamide sur la polyurie du diabète insipide.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de faire le point de l'ensemble des travaux publiés sur cette question et à la lueur des observations cliniques que Monsieur le Professeur Bricaire a bien voulu mettre à notre disposition, aborder le problème du mode d'action du chlorpropamide.

DEFINITION

Nous avons retenu comme définition du diabète insipide, celle que nous en donnait en quatrième année de médecine, le Professeur Bricaire :

"Le diabète insipide se définit à la fois :

- cliniquement : par une émission d'urines abondantes, claires, diluées, mais ne contenant pas d'éléments anormaux.
- physiologiquement : par un déficit dans le système de l'hormone antidiurétique ADH ou vasopressine. Ce déficit pouvant être relatif ou absolu".

Mais une définition physiopathologique doit être donnée :

"Le diabète insipide peut-être défini comme une maladie du déficit de l'antidiurèse avec une clearance de l'eau libre qui demeure positive en toutes conditions métaboliques et classiquement liée à une carence en vasopressine".

En fait, il s'agit là d'une définition stricte du diabète insipide vrai, mais certains auteurs considèrent que doit être inclus dans ce cadre le diabète insipide néphrogénique caractérisé par une insensibilité du tubule rénal à la vasopressine normalement secrétée.

H I S T O R I Q U E

Un rappel historique montrera les problèmes posés par le diabète insipide.

- Dès le XVIIème siècle (1674) Thomas Willis avait décrit à côté du diabète sucré, un diabète "insipide" caractérisé essentiellement par une polyurie très abondante, sans glycosurie associée à l'ingestion de grandes quantités d'eau.

- La description clinique en est donnée par Lancereaux, Trousseau et dans la thèse de Lacombe en 1841.

- On discute alors pour savoir s'il s'agit primitivement d'un trouble des fonctions rénales ou d'un dérèglement de la soif.

- C'est en 1905 qu'Achard et Ramon en distingue la potomanie : besoin permanent qu'éprouvent certains sujets au psychisme souvent perturbé de boire un liquide quelconque, le plus souvent de l'eau, en grande abondance.

- Puis Charcot et Potain décrivent l'existence de lésions cérébrales au cours du diabète insipide.

- Enfin, on entre dans l'ère expérimentale :

- a) Reproduction du diabète insipide :

- L'hypophysectomie complète réalisée par Biedl chez l'animal ne donna que des résultats incomplets polyurie intermittente irrégulière.

- Cushing en 1910 obtient un diabète insipide au cours de l'hypophysectomie pratiquée par voie latérale ; mais la technique n'est valable que dans la mesure où on lèse l'infundibulo tuber puisque au cours de l'hypophysectomie par voie palatine (Camus et Roussy - 1913-1925) qui ne traumatise pas l'infundibulo tuber, on obtient très inconstamment la polyurie définitive du diabète insipide. Ces mêmes auteurs montrent alors que des lésions isolées de l'infundibulo tuber entraînent un authentique diabète insipide.
- Lorsque Horsley et Clarke eurent mis au point leur appareil stéréotaxique, le repérage précis des structures nerveuses fut possible ; et en 1938 Ranson et Fisher firent chez le chat, à l'aide de cet appareil des électro-coagulations de l'hypophyse, de la tige pituitaire, de l'hypothalamus sus-jacent ; leurs travaux portèrent sur une série d'animaux, et leur permirent de reporter de la post-hypophyse à l'hypothalamus, la sécrétion d'hormone.

b) L'étude de l'hormone.

En 1912 Farini découvre l'hormone à partir d'extraits post-hypophysaires.

En 1913 découverte du principe antidiurétique par Van Der Wenden.

En 1928 Park et Dain en séparent le principe ocytocique.

En 1953 Du Vigneaud isole l'hormone et en fait la synthèse en 1958.

c) Physiologie de l'hormone avec les noms de Verney et Harris.

P H Y S I O P A T H O L O G I E

Un chapitre de physiopathologie est nécessaire pour bien comprendre et situer le diabète insipide.

- Lors de la description de la maladie, on a longtemps discuté pour savoir quel était de la soif ou de la polyurie, le phénomène primitif.

Aujourd'hui, on sait que le système hypothalamo-posthypophysaire contrôle les mouvements de l'eau :

- Au niveau de son élimination rénale,
- Au niveau de son ingestion par le phénomène de la soif.

On sait également que dans le diabète insipide, c'est la polyurie qui est le premier phénomène en cause (nous expliquerons pourquoi) et qui entraîne à son tour la polydipsie.

L'étude du diabète insipide met l'accent sur le mécanisme d'entrée et de sortie de l'eau dans l'organisme, c'est à dire de la soif et les urines.

I - Rappels préliminaires physiologiques

Les diverses modalités de l'excrétion hydrique que nous rappellerons brièvement permettront de mieux saisir les mécanismes d'une polyurie qu'elle soit primaire ou secondaire.

- L'excrétion de l'eau :

Elle est la résultante de la filtration glomérulaire et de la résorption tubulaire.

a) Tubule proximal : réabsorption obligatoire, passive, osmotique plus des 4/5 de l'ultra filtrat glomérulaire (dont la composition est celle du plasma débarrassé des protéines) sont réabsorbés par le tube

contourné proximal. Cette réabsorption est étroitement liée au passage des solutés (électrolytes et glucose essentiellement) elle est obligatoire et indépendante de toute intervention hormonale, elle est proportionnelle à la réabsorption du sodium.

Ce mécanisme, par sa nature même, est un mécanisme à long terme, grossier.

b) L'anse de Henlé : elle est le siège d'un système de contre courant multiplicateur. Il se crée une médulla hypertonique. La branche ascendante de Henlé est en effet imperméable à l'eau et le siège d'une réabsorption du sodium, contre un gradient de concentration (pompe à sodium). Il se crée à ce niveau et dans la lumière du néphron une "eau libre".

c) Tube contourné distal et tubes collecteurs : il se produit ici une réabsorption de l'eau, déterminée par l'hypertonie de la médulla. Ce passage de l'eau est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique qui augmente la perméabilité à l'eau du néphron distal. Si la réabsorption tubulaire distale est moins importante quantitativement (5 à 10 %) que la réabsorption proximale, on est en présence par contre d'un mécanisme fin, s'adaptant très facilement aux variations d'un jour à l'autre.

L'opposition ainsi est nette entre la réabsorption proximale de l'eau qui suit "comme son ombre" celle des solutés (passive et obligatoire) et la réabsorption distale, facultative et hormono-dépendante.

Il a été récemment défini une approche mathématique de l'excrétion respective de l'eau et des électrolytes. Il s'agit de la clearance de l'eau libre : elle s'exprime en millilitre par minute, par la formule théorique suivante :

$$C_{f \text{ H}_2 \text{ O}} = V - C$$

Clearance de l'eau libre = volume urinaire -clearance osmolaire.

La clearance osmolaire s'exprime par le rapport $\frac{UV}{P}$ dans lequel U et P désignent respectivement les osmolarités totales, urinaire et plasmatique, et V le débit urinaire par minute.

Ainsi :

$$C_{f \text{ H}_2 \text{ O}} = V - \frac{UV}{P} = V \left(1 - \frac{U}{P} \right)$$

Ainsi la clearance de l'eau libre est positive toutes les fois que l'osmolarité urinaire est inférieure à l'osmolarité plasmatique, c'est à dire lorsque l'excrétion de l'eau est supérieure à celle que requièrent les électrolytes. Elle est négative dans le cas inverse.

Chez le sujet normal, le sens de la clearance est fonction des apports liquidiens : Négative en cas de restriction liquidienne poussée, positive ailleurs.

d) La soif.

Il existe un centre de la soif, individualisé par les travaux d'Anderson et qui se trouve dans l'hypothalamus.

II - Classification des différents syndromes polyuro-polydipsiques

Il y a deux manières d'être polyurique (Pr. Bricaire)

- De trop boire : polydipsie primaire, qui admet théoriquement deux mécanismes :

- Polydipsie organique, lésion des centres de la soif. Si les faits sont indéniables en pathologie expérimentale. (Chat rendu polydipsique par stimulation des noyaux dorsomédians de l'hypothalamus), ils sont beaucoup plus rares en pathologie humaine.
- Polydipsies fonctionnelles
Soit de nature épileptique
Soit la névrose de la soif. Les "vrais" potomanes.

- De trop uriner : polyurie primaire avec polydipsie secondaire. Les notions précédentes permettent de prévoir les différents mécanismes d'une polyurie.

• Polyurie osmotique, qui siège au niveau du tube proximal :

C'est le cas du diabète sucré, des néphropathies, des hyperparathyroïdies,

Dans tous les cas il y a un corps anormal à éliminer.

Rappelons les fondements théoriques de ce phénomène :

Lorsque deux compartiments A et B sont séparés par une membrane semi-perméable l'adjonction au compartiment A d'un soluté diminue le

"potentiel chimique" des molécules d'eau de ce compartiment et par conséquent leur passage dans le compartiment B ; il en résulte un mouvement de l'eau qui prédomine de B vers A.

La lumière du néphron joue ici le rôle du compartiment A.

Polyurie facultative qui siège au niveau du tube distal :

Plusieurs possibilités :

soit perturbations hautes

- des noyaux supra-optico-hypophysaires
- du tractus supra-optico-hypophysaire
- de la post-hypophyse.

C'est le diabète insipide organique : il y a déficit vrai en A.D.H., mais en cette occurrence le tube distal sur lequel agit cette hormone est normal.

soit tubulopathie :

Le tube distal se montre incapable de répondre à une vasopressine normalement sécrétée. Il s'agit ici des diabètes insipides néphrogéniques congénitaux ou acquis, fonctionnels ou organiques.

Toute polyurie quelqu'en soit le mécanisme est susceptible d'entraîner une deshydratation extra-cellulaire avec hyperosmolarité de ce compartiment. Il en résulte un transfert d'eau du compartiment intracellulaire. La déshydratation intra-cellulaire ainsi créée est le stimulus fondamental de la soif ; un stimulus accessoire est la sécheresse des muqueuses pharyngées.

Ainsi toute polyurie est cause de polydipsie ; toute polydipsie cause de polyurie.

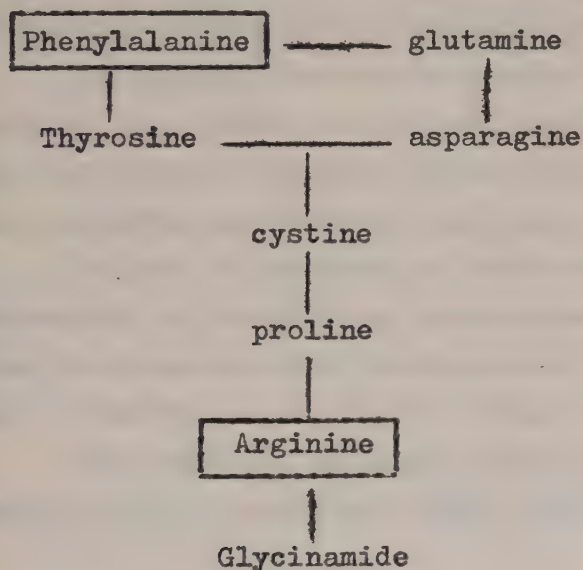
III - Nous envisagerons donc sur le plan physiopathologique

- I Le diabète insipide.
- II Les polydipsies primaires.
- III Les intrications.

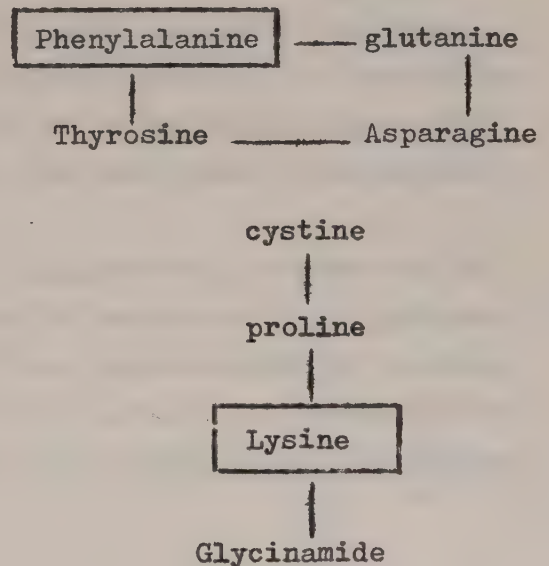
I - L E D I A B E T E I N S I P I D E

L'hormone anti-diurétique ADH ou vasopressine.

A) Nature : L'hormone a été isolée en 1953 par Du Vigneaud, qui en a fait ensuite la synthèse. Elle est appelée vasopressine ou hormone antidiurétique ADH. C'est un polypeptide formé par huit acides aminés et deux groupements SS. Elle possède avec l'ocytocine six acides aminés communs, deux les différencient.



Arginine vasopressine



Lysine vasopressine

son poids moléculaire est de 1084.

La structure de la vasopressine humaine ou "arginine vasopressine" est trouvée chez la plupart des mammifères, mais dans l'hormone extraite de la posthypophyse du porc et de l'hyppopotame, l'arginine est remplacée

par la lysine. Cette lysine-vasopressine, est à peu près inactive chez l'homme.

Dans la posthypophyse et au lieu même de sa sécrétion l'hormone se présente en liaison avec une protéine transporteuse désignée par Acher et ses collaborateurs sous le nom de "Neurophyse". Elle peut être dissociée par hydrolyse acide, électro-dialyse, ou distribution à contre courant.

B) Origine : Produite par les cellules des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, la vasopressine chemine ensuite le long des cylindraxes de ces cellules, vers le lobe postérieur de l'hypophyse, où elle est mise en réserve dans les pituicytes. Une section du faisceau supra-optico-posthypophysaire est suivie d'une accumulation des granules neurosecrétoires au dessus de la ligne de section et non plus bas dans l'hypophyse postérieure.

L'origine golgienne de ces granules est probable.

Borgman en colorant des coupes par la méthode de Gomori à l'hématoxyline chromique a montré que les fibres nerveuses et les granules (ou corps de Hering) étaient électivement colorés par cette substance.

En faisant des essais sur tout le système nerveux, on a montré que seules les cellules des noyaux supra-optico et paraventriculaires ainsi que leur axone prenaient cette coloration. Ils sont ainsi caractérisés par une présence SH et SS positives.

L'étude au microscope électronique (Gerschenfeld) montre que le volume et la densité des granules augmentent à mesure qu'ils progressent dans le faisceau. Ils disparaissent lors d'une hyperactivité du système neuro sécrétoire, la mise au repos de celui-ci permet leur accumulation.

Les extraits de noyau supra-optiques sont ainsi capables de compenser le diabète insipide. (Sato 1928)

C) Devenir et mise en jeu

Après stockage dans les pituicytes, l'hormone est libérée dans la circulation générale. Mais cette voie n'est pas unique comme le prouve la présence de réaction Gomori positif dans le mésencéphale, la région épithalamo-épiphysaire, la signification de cette voie extra-hypophysaire n'est pas connue à l'heure actuelle.

Les stimuli douloureux, de nombreuses drogues, les stimuli électriques portant sur les noyaux supra optiques, paraventriculaires, sur le tractus hypothalamo-post-hypophysaire ou sur la post-hypophyse libèrent de grandes quantités d'hormones post-hypophysaires.

Dans les conditions physiologiques, deux facteurs semblent intervenir :

- 1) Les variations de l'osmolarité sanguine.
- 2) Le volume du sang circulant.

De faibles quantités de solutions salées hypertoniques injectées dans la circulation carotidienne vers le diencephale, provoquent la libération d'hormones post-hypophysaires (Verney 1947). Grâce à ce mécanisme, lorsque le plasma se concentre, la libération d'hormone antidiurétique assure une rétention d'eau par le rein et une dilution des fluides corporels analogues à celles que produirait l'ingestion d'eau ; les osmorecepteurs ont été localisés au niveau des noyaux supra-optiques. Cette osmosensibilité hypothalamique est utilisée dans le diagnostic du diabète insipide : c'est l'épreuve de Carter et Robbins sur laquelle nous reviendrons.

2) La réduction brusque du volume sanguin circulant stimule aussi la libération de vasopressine (Ginsburg et Brown 1956) l'organe récepteur de ce stimulus semble être l'oreillette gauche et sa voie centripète, le pneumogastrique. Mais d'autres parties du système circulatoire entrent en jeu, en particulier la pression sanguine intra-crânienne.

Des noyaux hypothalamiques peuvent aussi recevoir des stimulations par l'intermédiaire de nombreuses formations qui les relient à l'ensemble du système nerveux :

- formation réticulée du tronc cérébral.
- structures rhinencephaliques.
- thalamus et par son intermédiaire au cortex cérébral qui les met en relation avec le monde environnant et le psychisme des stimulations empruntant ces voies, et des conditionnements individuels, peuvent entraîner des inhibitions ou des activations des sécrétions neurohormales.

L'hormone ADH est détruite au niveau du foie par un mécanisme encore inconnu, mais dont le déficit au cours de certaines insuffisances hépatiques rendrait compte de certaines rétentions hydriques.

Les modalités de l'élimination rénale sont aussi inconnues.

D) Actions physiologiques :

La vasopressine présente deux actions.

Action hypertensive.

Découverte par Oliver et Schafer en 1895, elle est due à une vasoconstriction d'origine musculaire. En effet :

- Elle n'est pas d'origine cardiaque (elle diminue le débit et l'amplitude du coeur).
- Elle n'est pas d'origine centrale (elle persiste après section de la moelle).
- Elle n'est pas due à une adrénalinosecrétion, ni à une action sympathomimétique, (elle persiste après surrénalectomie et après adrénolytiques) cet effet vaso-constricteur se manifeste sur les organes isolés et sur les vaisseaux. Une autre de ses caractéristiques réside dans la tachyphylaxie prononcée qu'il manifeste.
- Enfin la vasopressine augmente l'effet hypertenseur de l'adrénaline et le rétablit lorsqu'il a été inversé par l'yohimbine.

Action antidiurétique

C'est cette action qui nous intéresse dans le diabète insipide. Son action s'exerce essentiellement sur le métabolisme de l'eau et plus accessoirement sur celui des électrolytes.

Il s'agit avant tout d'une action rénale.

L'hormone favorise la réabsorption d'eau dans la branche descendante de l'anse de Henlé, à la partie distale des tubes contournés et dans les tubes collecteurs (Sawyer 1957)

Il s'agit là, de la réabsorption facultative dont le degré entraînera des variations de l'osmolarité et du débit urinaire.

L'action de l'hormone résulterait d'une augmentation du diamètre des pores dans la membrane cellulaire (Lessing et Coll. 1953-1957).

Ginetzinsky 1958. A montré que la vasopressine provoque la dissolution d'une substance interstitielle métachromatique dans l'épithélium des tubes distal et collecteur des reins. Cette dissolution résulterait de l'action de l'hyaluronidase que cet auteur a détectée dans l'urine des rats et des chiens déshydratés recevant de l'ADH.

Fong et ses Collaborateurs 1960. Supposent que la combinaison du groupe dysulfuré de la vasopressine avec les groupes sulfhydrylés sur les protéines réceptrices des tubes rénaux, déclenche une réaction en chaîne dans les composés protéiques de la cellule et par une série d'échanges sulfhydrylés-disulfurés, favorise l'ouverture des pores dans la barrière de diffusion.

Plus récemment, Orloff et Hender 1961. Ont montré que la vasopressine exerçait son action en stimulant la synthèse d'adénosine 3'-5' phosphate ou AMP cyclique. Cette substance ainsi qu'un inhibiteur de sa dégradation. La theophylline ont un effet semblable à la vasopressine.

Quel que soit le mode d'action intime de la vasopressine, la carence de cette hormone entraîne une polyurie permanente hypotonique. L'osmolarité de l'urine restant toujours plus faible que celle du plasma sanguin, ce que traduit une clearance positive de l'eau libre dans toutes les conditions. Le débit urinaire n'est plus en relation avec les conditions d'hydratation du sujet, il n'est plus influencé que par le débit rénal des solides et par la filtration glomérulaire.

Si le défaut d'ADH est absolu, le calcul montre que chez l'homme dans des conditions normales de régime la diurèse maxima doit s'établir aux environs de 15 litres par 24 heures compte tenu de la filtration glomérulaire et de la capacité maximale de réabsorption hydrique du tube distal.

Mais la perte d'eau et la déshydratation cellulaire qui en résulte font intervenir le phénomène subjectif de la soif qui incite le sujet à boire pour se réhydrater avec une composante psychique fort variable d'un individu à l'autre.

En plus de son action rénal, l'ADH exercerait directement une action sur la perméabilité cellulaire et le passage de l'eau de milieu interstitiel vers le milieu intracellulaire. (Decourt et Guérin). Cette notion découle d'études faites in vitro sur des suspensions de globules

rouges et de tissus. En utilisant le chrome, marqué K 32, ces auteurs ont constaté que l'ADH favorise parallèlement la pénétration de potassium dans le compartiment cellulaire.

L'action de l'ADH sur l'élimination urinaire des électrolytes est difficile à définir, car si leur concentration augmente, c'est par suite de la diminution de l'eau éliminée.

Morel a mis en évidence chez le rat une action natriurique. Leaf l'a trouvée chez l'homme soumis à une surcharge hormonale prolongée. Mais résulte-t-elle d'une action directe de l'ADH sur tubule rénal ou d'une inhibition de la sécrétion d'aldostérone ?

l'ADH agit sur la sécrétion gastrique dont-elle réduit le volume, l'acidité et l'activité protéolytique, en même temps qu'elle accroît la concentration en sodium et en potassium. (Baisset et Montrastruc).

METHODES BIOLOGIQUES DE TITRAGE

1) De l'action hypertensive.

Mesure de la vasoconstriction par la diminution de coloration d'une oreille isolée de lapin.

Mesure de l'hypertension provoquée chez le rat.

2) De l'action antidiurétique.

Elles reposent toutes sur le même principe :

On mesure l'action du produit sur des animaux artificiellement surchargés en eau, dont on suit la diurèse, comparativement à des animaux témoins placés dans les mêmes conditions.

Méthode de Pick et Molitor chez le chien à fistule vésicale.

Méthode de Brun chez le rat.

II - LES POLYDIPSIES PRIMAIRES

Elles sont liées à un dysfonctionnement des centres de la soif. Ce dysfonctionnement pouvant être organique ou fonctionnel, ce qui permet de voir :

Les POTOMANIES

Où en dépit du contexte psychiatrique qui souvent les accompagnent et de leur curabilité fréquente par la simple persuasion, il existe sans doute une physiopathologie qui fait intervenir le contrôle nerveux supérieur des centres hypothalamiques de la soif et peut-être même des centres neurosécrétoires. On pourrait donc les considérer comme une variété purement fonctionnelle de dérèglements comparables à ceux que provoquent en d'autres circonstances des lésions organiques.

- Il existe en effet, des POLYDIPSIES PRIMAIRES liées à des lésions propres des centres de la soif, elles relèvent des mêmes causes que le diabète insipide véritable.

III - L E S I N T R I C A T I O N S

- Dans le diabète insipide, la soif par son caractère angoissant, comporte un retentissement psychique qui peut chez certains sujets, acquérir une importance considérable et la majorer, entraînant une potomanie.

Une situation semblable peut être réalisée chez certains sujet qui, à la suite d'un traumatisme crânien (par exemple) ont présenté un diabète insipide authentique, mais qui auraient pu guérir s'ils n'avaient pas gardé l'habitude de boire de grande quantité d'eau : ils demeurent donc des potomanes et l'on désigne ce fait sous le nom de Diabète insipide auto-entretenu.

- Inversement des polydipsies primaires pures, surtout si elles ont été traitées par des extraits post-hypophysaires, peuvent inhiber si profondément la libération d'hormone que ces malades se comportent comme de vrais diabétiques insipides; on donne à ce fait le nom de Diabète insipide induit. Cette inhibition est si profonde que le temps trop court imparti aux épreuves basées sur la sécrétion ou la libération d'hormone à partir de la post-hypophyse ne leur permet pas de faire le diagnostic différentiel.

IV - C O N C L U S I O N

Ainsi donc, les diabétiques insipides sont parmi les plus grands potomanes, mais les potomanes ont toujours une insuffisance au moins fonctionnelle en hormone.

De cet état de fait, il résulte que :

- Les épreuves que nous envisagerons ne seront valables que dans la mesure où l'inhibition fonctionnelle sera levée, sinon des polydipsies primaires pourront être prises pour des diabètes insipides.

- Le déconditionnement des sujets est capital car il permettra souvent de guérir ces faux diabètes insipides et de corriger le diagnostic.

C L I N I Q U E

Le diabète insipide dit essentiel, qui correspond à deux tiers des diabètes insipides, est parfois congénital mais le plus souvent acquis à un âge quelconque de la vie.

Il peut s'installer insidieusement, mais son début parait souvent assez brusque, après un traumatisme, une maladie infectieuse ou sans cause apparente.

Le syndrome se résume en deux symptômes :

- I) L'énorme quantité des urines émises par le malade : Polyurie
- 2) L'énorme quantité de boisson qu'il ingère : Polydipsie

A) POLYURIE

Est appréciée sur l'examen des bocalux d'urine chez un malade laissé à un régime de boisson libre.

Cette polyurie est :

Considérable, atteint souvent 5 à 10 litres par vingt quatre heures, parfois beaucoup plus (pouvant aller jusqu'à 40 litres).

Très variable d'un sujet à l'autre, elle est remarquablement stable chez un même sujet, ne subissant que de faibles variations en fonction des conditions extérieures, par exemple le froid et la chaleur. Elle est à prédominance nocturne et dans le décubitus.

Elle est faite d'urines :

- Pâles, diluées.
- De densité très faible, hypotonique. 1000 - 1001 - 1002. (A la différence de la potomanie où la densité descend moins.
- Le point cryoscopique est abaissé.

On n'y trouve pas d'éléments anormaux et les substances organiques et minérales y sont éliminées en quantités normales en vingt quatre heures, de sorte que la maladie n'entraîne aucun trouble métabolique notable si la perte d'eau est compensée par des ingestions aqueuses suffisantes.

B) LA POLYDIPSIE :

C'est le symptôme dont se plaignent le plus les malades.

Cette polydipsie est :

Considérable, supérieure à trois litres pouvant atteindre de vingt à trente litres par jour. La quantité de boisson ingérée correspond exactement au volume des urines émises.

Irresistible, les malades sont en proie à un besoin impérieux de boire beaucoup et souvent, qui les réveille et les force à se lever la nuit.

Ils boivent généralement de l'eau, mais ingèrent avec avidité n'importe quel liquide. Dans des conditions historiques, on a même vu des malades buvant leurs urines.

Invincible : Même sous peine de mort le malade ne peut s'arrêter de boire. En effet du fait de la déficience en ADH, l'eau continue à fuir alors qu'il n'y a pas d'apport. C'est pour cette raison que dans le diabète insipide, il ne faut pas faire d'épreuve de la soif trop poussée.

C'est ainsi que la restriction forcée des boissons au chiffre physiologique de 1 litre par vingt quatre heures, entraîne rapidement un malaise extrême avec sensation de soif atroce.

Impossibilité de manger à cause du défaut de salive

Asthénie profonde

Irritabilité

Insomnie

Perte de 3 ou 4 kilog en vingt quatre heures

Baisse de la pression artérielle, traduisant évidemment une déshydratation.

La quantité d'urines éliminées dépasse de 3 à 4 litres le volume des boissons ingérées, leur densité reste très faible.

Les contrôles biologiques montrent une concentration sanguine se traduisant par une augmentation relative du taux des protéines, des globules rouges et du sodium.

Mais la déshydratation est surtout intracellulaire de sorte que la soif se manifeste avec une précocité et une intensité disproportionnées avec la perte de poids et les signes sanguins.

Certains facteurs peuvent influencer la polyurie et la polydipsie

Le régime déchloruré ou l'administration de médicaments déchlorurants les réduit à peu près de moitié, de sorte que les malades tendent spontanément à saler très peu leurs aliments.

Après une ponction lombaire, une encéphalographie gazeuse, au cours des maladies fébriles, à la fin d'une grossesse, on peut noter aussi leur réduction partielle temporaire.

Mis au repos et invités à restreindre volontairement leurs boissons, les malades parviennent généralement à réduire aussi de moitié leur polyurie, car en fait, ils boivent toujours plus que leurs besoins réels.

C) LES AUTRES SIGNES

On pourra noter :

1) Une altération de l'état général : Anorexie, troubles digestifs, asthénie, un certain degré d'amaigrissement, imputable à la réduction de la ration alimentaire.

2) Des antécédents familiaux analogues, une énurésie de l'enfance,

3) Des signes endocriniens. Troubles des règles, impuissance, rarement des signes de la série hypophysaire.

D) ON RECHERCHERA SURTOUT :

Des signes neurologiques : Céphalée, c'est un signe de valeur, surtout si elle est d'apparition récente, intense, mal calmée par les antalgiques. Mais bien souvent c'est une céphalée banale, sans caractère particulier de gravité.

Examen neurologique systématique

Troubles de la vision. Outre une baisse globale de la vision parfois signalée par le malade, mais rare, seront de grand intérêt les troubles du champ visuel, passés inaperçus du sujet, mais qu'on décelera à l'examen systématique au campimètre.

Des signes psychiques en s'aidant au besoin d'examen spécialisé.

Des signes de déshydratation.

Sans traitement cependant, mais à condition que le malade boive la quantité d'eau qui lui est nécessaire, le diabète hypophysaire ne constitue qu'une infirmité gênante, compatible en général avec une vie normale.

Souvent d'installation brusque le diabète hypophysaire a une évolution longue.

L'évolution à distance est très variable. En effet il peut persister toute la vie, ou au contraire disparaître rapidement.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) Certains examens biologiques seront demandés systématiquement.

Calcémie, phosphorémie ainsi que calciurie et phosphaturie des 24 heures.

Dosage de la glycémie, recherche d'une glycosurie et dosage éventuel sur les 24 heures.

Enquête rénale : En sachant qu'une polyurie peut rendre délicate l'interprétation des épreuves fonctionnelles.

- Il n'y a ni sucre ni albumine.
- La concentration est basse inférieure à 1005
- L'élimination de l'urée, du chlore et du sodium par 24 heures est normale.
- Les épreuves fonctionnelles sont normales.

2) Examens a visée étiologique :

- Fond d'oeil, champ visuel, radio du crâne.
- Etude hormonale complète en sachant que l'abondance de la diurèse fausse les résultats. Il est habituel de noter une élimination exagérée des corticoides surénaux.

- Les examens seront ensuite guidés par l'étiologie envisagée, qui permetterons d'affirmer le caractère primaire de la polyurie.

Il est essentiel que le malade n'ait jamais reçu d'extrait post-hypophysaire pour la valeur des épreuves qui permettent l'exploration hormonale dynamique.

a) Le dosage de l'hormone

Il ne peut pas être fait dans l'urine en raison de son extrême abondance. Il peut être pratiqué dans le sérum par la méthode de Buchborn, utilisant le crapaud, mais il n'est guère réalisable en pratique et peut être trompeur.

b) Exploration hormonale dynamique

Les épreuves qui la composent doivent être menées dans un ordre bien précis. Nous avons récapitulé dans un tableau leurs diverses modalités.

1) La restriction hydrique, que nous avons déjà évoquée dans la clinique, est en principe suffisante pour permettre le diagnostic de diabète insipide vrai.

C'est sur elle que s'étaient fondés Achard et Ramond pour distinguer le diabète insipide vrai des potomanies. En effet, la plupart des potomanes, tout en accusant une sensation pénible de soif, qu'ils extériorisent par des plaintes, de l'agitation, semblent la supporter fort bien, l'élimination urinaire des vingt quatre heures s'égalisant avec le volume des liquides ingérés et le poids ne variant pas.

Fait important, la densité urinaire s'élève au-dessus de 1015 alors que dans le diabète insipide vrai elle ne dépasse pas 1005.

En fait, le contrôle objectif le plus sûr est la comparaison des osmolarités sanguine et urinaire, la seconde ne devenant jamais supérieure à la première dans le diabète insipide, c'est à dire que la clearance de l'eau libre est toujours positive.

Il faut savoir cependant qu'une urine relativement hypertonique peut être éliminée en l'absence de l'ADH si, pour une raison quelconque, la filtration glomérulaire est très réduite (Berliner et Davidson). Mais dans ce cas l'hypertonie des urines est associée à une diminution marquée de l'excrétion du Na et des corps dissous. (Delgréco et Wardener).

2) Epreuve de Carter - Robbins

Le sujet étant à jeun depuis la veille au soir ou au moins depuis minuit, et ayant vidé sa vessie, on le met en surcharge aqueuse en lui faisant boire, en trente minutes, 20 ml d'eau par kilog de poids

corporel, soit environ 1400 ml chez un sujet de 70 kg. Une sonde introduite préalablement dans la vessie permet de recueillir l'urine toutes les cinq minutes et de calculer le débit-minute. Lorsque celui-ci atteint ou dépasse 10 ml on perfuse par voie veineuse, en quarante-cinq minutes, 750 ml d'une solution hypertonique de NaCl à 25 p. mille. Chez les sujets normaux, à la fin de la perfusion la diurèse minute se trouve réduite de 60 à 80 %. Cette réduction ne s'observe pas chez le sujet atteint de diabète insipide.

3) Epreuves de J. Decourt, Bernard Weil et Hurez.
Ou épreuves couplées de l'eau et de l'eau salée.

Ces auteurs ont proposé une épreuve beaucoup plus simple, qui donne constamment des résultats comparables à ceux de l'épreuve de Carter-Robbins, bien que son principe soit un peu différent. Son intérêt est de n'exiger ni perfusion intraveineuse, ni pose d'une sonde vésicale. Elle comporte deux épreuves succesives de diurèse.

Le premier jour, le sujet à jeun est maintenu au lit de 8 heures à 10 heures 30. A 8 h, il a vidé sa vessie. Entre 8h et 8h 30 il boit 600 ml d'eau pure. On recueille les urines émises jusqu'à 10h30 et l'on note le volume et la densité. Dans ces conditions le sujet normal se comporte comme un sujet atteint de diabète insipide (l'ingestion d'eau, a en effet inhibé chez lui la libération de l'ADH).

Dans les deux cas le volume d'urine éliminé entre 8 h et 10h30 est environ de 600 ml, avec une densité inférieure à 1005.

Le lendemain, la même épreuve est pratiquée, mais en même temps que l'eau le malade ingère, sous forme de cachet, 5,40 g de Na Cl (proportion de l'isotonie). Chez le sujet normal, la quantité d'urines émise entre 8 h et 10h30 se trouve réduite d'environ 60 à 80 % par rapport à la précédente épreuve, l'ingestion d'eau et de sel dans les conditions de l'isotonie n'entraînant pas d'inhibition de la libération de l'ADH. En cas de diabète insipide vrai, cette réduction ne s'observe pas, la diurèse est même généralement un peu supérieure à celle de la veille et la densité urinaire reste inférieure à 1005. Ces résultats prouvent l'absence de sécrétion antidiurétique.

4) Epreuve de Cates-Garrod.

Ou épreuve à la nicotine

Cette épreuve se fonde sur le fait que la réponse des osmorécepteurs à l'hypertonie plasmatique est de nature cholinergique. Ainsi, une mise en circulation d'ADH, peut être provoquée par l'injection intraveineuse de nicotine. Le malade étant préparé comme dans l'épreuve précédente, au moment où le débit urinaire par minute atteint 8 à 10 ml on injecte lentement par voie veineuse, 1mg de nicotine base (2mg chez les sujets fumeurs) on observe de même chez les sujets normaux une baisse de la diurèse par minute de 60 à 80 %. Cette baisse ne se produit pas en cas de diabète insipide vrai.

5) Différentes épreuves de déchloruration

On a vu, que dans le vrai diabète insipide, la simple déchloruration du régime, réduit environ de moitié la polyurie et la polydipsie par suite de la diminution de la soif, liée elle-même à la réduction de l'osmolarité plasmatique et de la déshydratation cellulaire. Des effets analogues sont obtenus plus rapidement par l'administration d'un diurétique mercuriel ou d'autres agents déchlorurants. A la suite de Crawford et Kennedy, Gilbert Dreyfus et ses collaborateurs ont tenté de codifier une épreuve à la chlorothiazide comportant l'administration, pendant cinq jours, de 750 mg de chlorothiazide ou de 150 mg d'hydrochlorothiazide. La simple réduction de la diurèse est sans valeur diagnostique. Il est plus important de noter que dans le diabète insipide vrai la densité urinaire reste basse, inférieure à 1005, tandis qu'elle peut s'élever au dessus de 1010 dans les polydipsies primaires où la libération d'ADH n'est pas complètement inhibée. En fait, des confusions restent possibles.

6) Epreuve à la post-hypophyse

Enfin une dernière épreuve s'impose, destinée à vérifier que la diurèse provoquée est bien réduite par l'injection sous-cutanée d'extrait posthypophysaire. Il en est ainsi dans le diabète insipide, aussi bien que chez les potomanes. L'épreuve a pour but d'éliminer le diabète insipide néphrogénique, dont il sera parlé plus loin.

Mais il est important de souligner une notion mise en évidence par Decourt, Bernard-Weil et Hurez, en 1954 à savoir que certains potomanes se comportent vis à vis de ces différentes épreuves exactement comme des sujets atteints de diabète insipide. Cela tient à ce que l'abondance même et la permanence de leurs ingestions aqueuses entraînent une inhibition telle de leur sécrétion d'ADH. Qu'ils sont incapables de la rétablir dans les délais des épreuves. C'est ce que l'on appelle le diabète insipide induit.

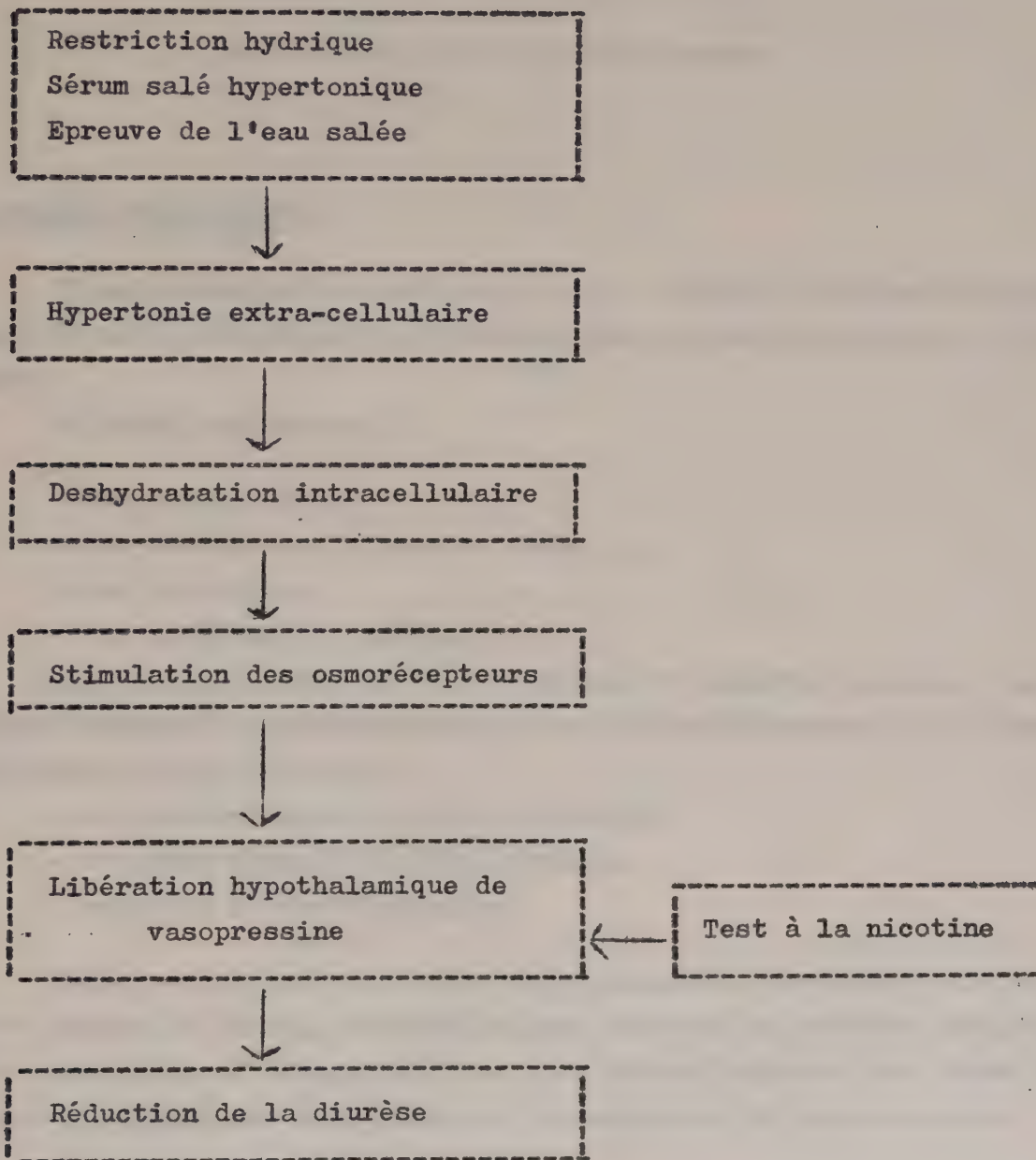
7) Epreuve de déconditionnement

En présence de tout syndrome polyuro-polydipsique présentant les caractères d'un diabète insipide, il est donc nécessaire de réaliser une épreuve de déconditionnement. Elle consiste à persuader les malades qu'ils peuvent guérir en réduisant volontairement leur boissons. On les y aide en diminuant leur soif au moyen de médication déchlorurante (injection d'un diurétique mercuriel ou ingestion temporaire d'acétazolamide ou de chlorothiazide) et, au besoin, en pratiquant pendant quelques jours des injections d'ADH. Dont, à leur insu, on réduit peu à peu les doses, ou auxquelles on substitue des injections fictives. Par cette méthode on guérit beaucoup de potomanies (avec la possibilité de rechutes) et la plupart des diabètes insipides induits et auto-entretenus. Dans ces derniers cas, lorsque la guérison est obtenue, on observe le retour à la normale des épreuves de Carter-Robbins, de Cates-Garrood et de J. Decourt, Bernard-Weil et Hurez. Mais il y a naturellement des échecs, comme dans le traitement des accidents "hystériques", si la puissance persuasive du médecin n'est pas suffisante ou si les conditions de l'état mental ne lui permettent pas de s'exercer.

DIAGRAMME DES DIVERSES EPREUVES DYNAMIQUES

	Restriction Hydrique	Carter-Robbins	Nicotine	Decourt	Posthypophyse
<u>Préalables</u>	Isolement complet surveillance pouls, T.A.	Diurèse 5ml/mn	Diurèse 5ml/mn		
<u>Modalités</u>	Suppression de boissons (8h) ou réduction (1l pendant 24 h)	750 ml de sérum salé à 25 % en 45 mn	1 mg nicotine en I.V.	1er temps : 600 cm ³ eau pure 2è temps : 600 cm ³ eau pure + 5,4 g sel	10 unités/IV ou 5 unités x3 (en 24 h) S.C.
<u>Résultats</u>	Sujet NL (diurèse Potomane (densité Diabète insipide ← diurèse inchangée	Sujet NL (diurèse Potomane (de 70% D.I. diurèse inchangée	Sujet NL (diurèse Potomane (de 80% D.I. diurèse inchangée	Sujet NL (Diurèse Potomane (60% D.I. diurèse inchangée ou	DI diurèse 80% DI nephr.diurèse inchangée Potomanie réponse antidiurétique variable

Physiopathologie des épreuves fonctionnelles.



FORMES CLINIQUES

I) FORMES ETIOLOGIQUES :

Il est essentiel de rechercher et de préciser la cause du diabète insipide car celui-ci est un syndrome dont la gravité dépend de l'étiologie.

On devra rechercher :

- les traumatismes
- les tumeurs de la base du crâne
- les infections
- les maladies de systèmes

Qui peuvent toutes être à l'origine du diabète insipide. Ces causes peuvent toucher le tractus supra-optico-post-hypophysaire à un niveau quelconque, soit au niveau :

- du tractus supra-optico-hypophysaire
- du noyau supra-optico-hypophysaire
- enfin de la post-hypophyse

Toutes ces causes sont neuro-hypophysaires. Cependant seul un petit nombre de lésions hypothalamiques entraîne un diabète insipide, car il suffit de l'intégrité d'une très faible fraction des fibres supra-optico-hypophysaires pour préserver la sécrétion de vasopressine.

A - LES TRAUMATISMES

a) Accidentels :

Il s'agit souvent de traumatismes importants avec ou sans fracture, mais ayant entraîné une perte de connaissance plus ou moins longue. Pourtant notons d'emblée qu'une faible

intensité du traumatisme est parfois suffisante pour créer la lésion de la post-hypophyse de nature nerveuse.

Le diabète insipide peut se révéler plus ou moins rapidement après la survenue du traumatisme. Aussi dans l'enquête étiologique doit-on s'assurer de l'absence de traumatisme récent ou ancien. Notons pour la "petite histoire" qu'on a rapporté des diabètes insipides après des chutes de ski, voire même après un "indéfrissable".

Le traumatisme a parfois donné naissance à un kyste hémorragique curable chirurgicalement.

Ce diabète insipide peut être définitif. Assez souvent il guérit spontanément. Mais il peut faire place à un diabète "auto entretenu", le sujet gardant l'habitude de boire trop à la manière d'un potomane, inhibant ainsi profondément sa sécrétion d'hormone antidiurétique au point de se montrer intolérant à la restriction d'eau et des boissons, insensible aux épreuves de sérum salé hypertonique et de la nicotine. Seule une épreuve de déconditionnement bien conduite peut alors montrer leur curabilité.

b) La neurochirurgie : de la base du crâne

tient dans le cadre des traumatismes une place importante dans l'étiologie des diabètes insipides.

Ceux-ci peuvent être soit

- définitifs
- transitoires et disparaître en quelques jours

En particulier la mischotomie qui est la section de la tige de la selle turcique, crée un diabète insipide évoluant en trois phases :

- pendant 2-3 jours après l'intervention, on observe une polyurie modérée
- suivie d'une rémission de quelques jours
- puis le diabète insipide s'installe définitivement vers le 8-10 jours.

Dans ces interventions on ne fait que sectionner la racine de

- de l'épiphyse ou pinéalomes

on en distingue deux formes histologiques :

- les tumeurs développées aux dépens des cellules pinéales parenchymateuses.

- les tumeurs issues de la névroglie

- mais elles peuvent être encore des tératomes et des chorioépithéliomes.

c) Il peut s'agir de tumeurs métastatiques :

Les cancers viscéraux sont souvent en cause particulièrement le cancer mammaire mais aussi rénal.

Certaines métastases envahissent secondairement antéhypophyse ce qui a pour effet de diminuer considérablement la polyurie et la polydipsie.

C - LES INFECTIONS

Il peut s'agir de lésions infectieuses évolutives où cicatricielles.

a) la diminution de la syphilis à l'heure actuelle est un fait certain, mais ne doit pas faire oublier l'expression classique selon laquelle : "la syphilis aime la base du crâne".

b) Les encéphalites et surtout l'encéphalite épidémique.

c) Toutes les autres infections et principalement les infections rhinopharyngées qui agissent par voie transethmoïdale.

Aussi un examen ORL devra-t-il être pratiqué avant d'affirmer l'existence d'un diabète insipide essentiel.

On a pu observer des cas de diabète insipide à la suite des infections les plus diverses, compliquées ou non d'accidents cérébraux, rougeole, scarlatine, diphtérie, coqueluche, fièvre typhoïde, varicelle, zona, toxoplasmose.

d) Les infections méningées

Hémorragies méningées, méningites infectieuses, mais surtout tuberculeuses.

D - LES MALADIES DE SYSTEME localisées à la base du crâne

Que se soient :

a) Une maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne.

On recherchera ses signes caractéristiques.

Polyadénopathie, splénomégalie, prurit, fièvre ondulante.

Une ponction ganglionnaire sera demandée.

b) Une leucémie lymphoïde

c) Une sarcoidose isolée ou associée à

- 1) Une maladie de Besnier-Boech-Schaumann, évoquée devant la juxtaposition de manifestations particulières, cutanées médiastino-pulmonaire, ganglionnaire ou osseuse.

Cette affection très polymorphe est susceptible dans ses déterminations hypothalamiques et infundibulo-tuberiennes, de se compliquer de diabète insipide par infiltration épithélioïde.

La réaction de Kwein apporte une aide précieuse à un diagnostic dont seule l'histologie apporte la certitude.

- 2) A un syndrome de Heerfordt (encéphalomyélite disséminée associée à une uvéite).

- ##### d) Une xanthomatose cranie hypophysaire dont le diabète insipide peut rester longtemps la seule manifestation précédant les autres symptômes de la maladie de Hand Schuller et Christian, qui réalise une dislipoidose xanthomateuse, immédiatement évoquée devant l'association chez un enfant d'éruptions cutanées, d'une hépatosplénomégalie, d'une exophtalmie, et de lacunes osseuses atteignant principalement le crâne, maxillaire, et, os longs.

Le 1er mars 1914, le conseil d'administration a tenu sa séance ordinaire.

CHAPITRE I. - LE CONSEIL D'ADMINISTRATION.

Section I. - Composition.

Art. 1. - Le conseil d'administration est composé de dix membres.

Les membres du conseil sont élus pour une durée de trois ans, renouvelable.

Section II. - Pouvoirs.

Art. 2. - Le conseil d'administration a les pouvoirs suivants :

1. Approuver les comptes annuels et le budget.
2. Nommer et révoquer les administrateurs.
3. Nommer et révoquer les membres du conseil de surveillance.
4. Approuver les décisions du conseil de surveillance.
5. Approuver les décisions du conseil d'administration.
6. Approuver les décisions du conseil de surveillance.
7. Approuver les décisions du conseil d'administration.
8. Approuver les décisions du conseil de surveillance.
9. Approuver les décisions du conseil d'administration.
10. Approuver les décisions du conseil de surveillance.

Le conseil d'administration est présidé par le président du conseil.

Section III. - Le président du conseil.

Le président du conseil est élu pour une durée de trois ans, renouvelable.

Le président du conseil a les pouvoirs suivants :

e) Un granulome éosinophile des os

Qui doit être systématiquement recherché devant toute polyuro-polydipsie. Essentiellement exprimés par des lacunes crâniennes, ils peuvent s'accompagner de manifestations viscérales, cutanées, ou médiastino-pulmonaires avec prolifération histocytaire.

Toutes les formes de transition peuvent exister entre la maladie de Hand-Schuller-Christian et la granulomatose éosinophile.

Certains auteurs les rassemblent dans le cadre de l'histocytose X.

Dans les deux cas le diabète insipide qui peut être longtemps la seule manifestation clinique, est le fait de lésions granulomateuses infiltrant le tuber ou le plancher du troisième ventricule avec intégrité totale de la selle turcique.

f) Notons qu'il existe quelques observations de diabète insipide lors d'une neurofibromatose de Recklinghausen.

II - FORMES SYMPTOMATIQUES

A - Le diabète insipide incomplet : La libération de l'ADH. est insuffisante. Il y a possibilité de concentration urinaire et on risque de confondre avec une potomanie. Il peut se montrer sensible à l'épreuve du déconditionnement mais jusqu'à une certaine limite.

B - Les Formes associées à un panhypopituitarisme

Il n'est pas rare qu'un diabète insipide vrai s'associe à une insuffisance antéhypophysaire. Tel est le cas notamment de certains adénomes chromophobes, de certaines métastases K ou d'hypophysectomie pratiquée dans un but thérapeutique et ayant comportée une lésion des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Le syndrome polyuro-polydipsique peut se montrer très atténué ou même latent. Le fait est dû à l'insuffisance cortico-surrénale profonde qui en résulte. Mais la polyurie et la polydipsie réapparaissent si le malade est traité par la cortisone.

En fait dans les cas extrêmes le diabète insipide peut s'extérioriser malgré l'insuffisance antéhypophysaire et créer une grave intoxication par l'eau.

Cette forme se rencontre souvent en neuro-chirurgie à titre de complication post opératoire.

C - Forme associée à un diabète sucré

Un diabète sucré longtemps instable peut donner un diabète insipide. En effet la perte d'eau crée une hypotonie permanente et met au repos la post-hypophyse.

III - FORMES SELON LE TERRAIN

A) Diabète insipide et grossesse

Les relations sont assez contradictoires et d'interprétations difficile.

Ils existent des syndromes polyurodipsiques transitoires liés à la grossesse apparaissant dans la deuxième moitié de la grossesse et disparaissant après l'accouchement, mais ils peuvent persister.

Un diabète insipide antérieur peut être aggravé, le plus souvent il est amélioré pendant les derniers mois de la gestation.

Les polyuries gravidiques semblent en tout cas ne pas s'accompagner d'une carence en ocytocine et l'accouchement est normal.

Il semble que la phase toute terminale de la grossesse exceptée, l'administration thérapeutique de vasopressine peut se faire sans dommage.

B) Diabète insipide vrais congénitaux. Liés à une carence véritable de l'ADH.

Quelques fois familiaux, transmis héréditairement selon le mode dominant. Ils doivent être distingués des diabètes insipides néphrogéniques congénitaux.

Dans les deux cas, le diagnostic peut être difficile si l'on n'y songe pas. Chez le nourrisson qui ne peut exprimer sa soif l'attention n'est guère attirée par l'abondance de la diurèse.

On est en présence d'épisodes de déshydratation grave, sans diarrhée, sans infection décelable, pouvant entraîner une hyper-osmolarité urinaire.

Nous rappelons que nous nous tenons à la définition stricte du diabète insipide vrai : à savoir qu'il est dû à une carence en hormone antidiurétique. Donc nous traiterons le diabète insipide néphrogénique dans le diagnostic différentiel, bien que certains auteurs considèrent qu'il doit être inclus dans le cadre des formes cliniques.

AU TOTAL

On ne pourra affirmer le caractère dit "essentielle" d'un diabète insipide que si on a éliminé :

- Une tumeur de la base du crâne, recherchée par une encéphalographie, une artériographie.
- Une infection recherchée par un examen ORL, un BW, une NFS.
- Une maladie de système dépistée par une NFS, une ponction sternale ou tout autre examen.

C'est seulement après avoir fait ces réserves initiales, ces examens complémentaires que l'on pourra parler de maladie essentielle ; éventualité assez fréquente, mais qui ne doit pas dispenser d'une surveillance attentive tant doit être redoutée l'extériorisation retardée d'une tumeur.

Il est donc évident que les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

Les conclusions auxquelles on est parvenu sont les suivantes : 1° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

2° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

3° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

4° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

5° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

6° Les résultats obtenus sont satisfaisants et qu'il est possible de réaliser des économies importantes.

C'est seulement après avoir fait ces réserves initiales, que les examens complémentaires que l'on pourra porter de réelles et essentielles ;

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

La définition physiopathologique permet d'opposer le diabète insipide à d'autres états polyurodipsiques.

Nous ne reviendrons pas sur les Polydipsies primaires déjà évoquées dans la physiopathologie et lors des examens complémentaires.

Il faudra éliminer :

I - UNE AFFECTION ENDOCRINO-METABOLIQUE :

A - Le diabète sucré

Celui-ci est l'exemple d'une polyurie osmotique : toute polyurie s'accompagne en effet d'une élimination obligatoire et supplémentaire d'eau.

On sait que la polyurodipsie est une circonstance très fréquente de découverte et que son intensité est un précieux argument clinique de surveillance.

Il sera facilement reconnu par la recherche d'une glycosurie, et par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

B - Les syndromes de Cushing

Ils comportent assez fréquemment une polyurie de mécanisme discuté ; le cortisol favorise l'excrétion hydrique soit :

par augmentation du filtrat

par antagonisme avec la vasopressine.

mais le diabète stéroïde est sans doute lui aussi en cause.

C - L'hyperthyroïdie

Une polydipsie modérée est aussi une manifestation très fréquente de cette endocrinopathie, dont elle est également un bon critère évolutif.

II - NEPHROPATHIES CHRONIQUES

Qu'elles soient fonctionnelles ou organiques, elles ont un trait commun : la résistance à la vasopressine. Elles sont responsables d'un diabète insipide néphrogénique.

A) Organiques

La polyurédipsie peut se greffer sur :

a) Une néphropathie préexistante

Il peut s'agir d'une glomérulo-néphrite ou d'une néphrite interstitielle au long cours par pyélo-néphrite ou par maladie de Kahler, par exemple. On recherche les autres signes d'insuffisance rénale.

Mais elle peut aussi exprimer à elle seule.

b) Une tubulopathie isolée

Témoin d'une néphrite interstitielle, par infection ascendante ou d'origine toxique. Prennent alors toute leur valeur diagnostique les autres stigmates d'altération tubulaire : diabète phosphoglucoaminé et surtout acidose hyperchlorémique.

c) Une uropathie malformative (chez l'enfant)

Le début du syndrome polyurique peut se faire dès le premier mois de la vie.

Le diagnostic radiologique est parfois difficile en raison des dilatations vésico-urétérales observées secondairement dans le diabète insipide.

B) Fonctionnelles

Sous cette rubrique, trois entités.

a) Déficit potassique

Les kaliopénies incapables de déterminer une insuffisance rénale majeure altèrent cependant de façon élective et prédominante diverses fonctions tubulaires dont celle de la concentration. Le mécanisme de ces troubles demeure obscur ; la recharge potassique les efface assez rapidement. Des biopsies rénales ont montré dans ces cas une vacuolisation

des cellules tubulaires proximales et une atrophie tubulaire distale.

Cette kaliopénie peut aussi bien résulter d'une fuite digestive de potassium (abus de laxatifs, en particulier) que d'une fuite urinaire. C'est par ce dernier mécanisme que les hyperaldostéronismes sont en cause dans le déterminisme d'une polyurie. Une statistique très récente de Conn indique que 72 % des hyperaldostéronismes primaires comportent une polyurie dont l'intensité est en corrélation directe avec le degré et l'ancienneté de la déplétion potassique.

Toute polyurie associée à une hypokaliémie et surtout s'il s'y ajoute une hypertension artérielle doit faire rechercher un hyperaldostéronisme, primaire ou secondaire.

b) L'hypercalcémie

Toute hypercalcémie est susceptible, indépendamment de sa cause, de déterminer une polyurie alors même que n'existe aucune néphrocalcinose. Epstein a en effet observé que le calcium peut se déposer très précocement dans la médula. Or Petersen a montré in vitro, sur la vessie de crapaud, que le calcium inhibe le transfert de l'eau induit par la vasopressine. Tel est le mécanisme actuellement admis de la polyurie des surcharges calciques.

L'association à une polyurie de troubles digestifs, d'une asthénie, en l'absence même de troubles de la conscience doit faire évoquer l'éventualité d'une hypercalcémie, qui peut correspondre à plusieurs étiologies. Citons parmi elles :

1°) Une hyperparathyroïdie dont le diagnostic s'impose devant la juxtaposition de signes osseux, le lithiase urinaire de troubles digestifs et que les examens biologiques viennent confirmer par la mise en évidence d'une hypophosphorémie avec hyperphosphaturie (ceci, en l'absence d'insuffisance rénale majeure).

2°) Les lésions ostéolytiques, par métastases ou cancer primitif.

3°) Une hypercalcémie paranéoplasique, volontiers greffée sur des cancers viscéraux : seins, reins, poumons.

4°) Un syndrome de Burnett (Milk alkali syndrome) décrit chez des sujets atteints de maladie ulcéreuse et consommant de fortes quantités de laitages et d'alcalins. Il associe des calcifications cornéennes et sous cutanées, une néphrocalcinose et une hyperazotémie avec alcalose, toutes manifestations réversibles.

L'authenticité de ce syndrome est très discutée et cette étiquette a souvent recouvert des adénomes parathyroïdiens méconnus.

5°) L'hypervitaminose D.

c) Le diabète insipide néphrogénique héréditaire.

Evoqué devant toute polyurie familiale du jeune âge. Il réalise une tubulopathie fonctionnelle avec insensibilité d'un tubule rénal morphologiquement intact, à la vasopressine, par défaut enzymatique vraisemblable.

C'est Forssman chez trois hommes apparentés, et Waring, Kadji et Tappman, chez six garçons de la même famille, qui ont nettement individualisé cette maladie.

Il s'agit d'une affection très rare. Lestradet en 1960 n'avait retrouvé que 80 observations publiées et signalait 200 cas connus au total.

Dans sa forme caractéristique, le diabète néphrogénique héréditaire, se révèle dans l'enfance, mais le plus souvent chez le nourrisson entre 3 et 6 mois. Il touche avec une grande prédilection les garçons.

En fait, le début de l'affection est sans doute congénital, mais il est très difficile de remarquer une polyurie chez un nouveau né et sa soif n'est considérée que comme un appétit particulièrement bon.

A moins, qu'il n'existe d'autres cas connus dans la famille, la maladie va donc se révéler plus tard, quand l'attention est attirée par :

- Une soif vive qui fait pleurer l'enfant nuit et jour,

soif calmée très transitoirement par les biberons de lait, un peu mieux par les biberons d'eau.

- Une constipation habituelle.

- Des vomissements rares pouvant apparaître dès que l'enfant boit et posant naturellement des problèmes de réhydratation.

- Une fièvre irrégulière, associée à une déshydratation plus ou moins importante parfois marquée par l'aspect toxique, yeux creusés, teint plombé, plis de la peau, fontanelle déprimée.

Ces troubles peuvent apparaître plus précocement et surtout plus brutalement, grâce à des causes favorisantes comme la chaleur ou une maladie infectieuse, qui par augmentation des besoins en eau, révèle le trouble latent. Si la maladie est méconnue assez longtemps, il peut apparaître un retard staturo-pondéral pouvant conduire à une hypotrophie et même un retard psychomoteur qui ne devient en fait, évident que vers un an, parfois régressif, mais qui peut malheureusement persister même si un traitement précoce est institué.

Chez le nourrisson, l'évolution est dominée par des accidents de déshydratation aigue qui sont mortels dans 10 à 30 % des cas, soit par troubles fonctionnels, soit par accidents hémorragiques (hématomes sous duraux intra-cérébraux, hémorragies surrénales bilatérales.)

Chez l'enfant et l'adulte, la situation est mieux tolérée. L'inconfort de la vie et l'inadaptation scolaire et professionnelle sont les principaux ennuis, justifiant le traitement.

Ce sont les examens biologiques qui permettent le diagnostic, mais leur interprétation elle-même n'est pas simple, en effet

- Dans les états de déshydratation, on trouve une hyperosmolarité sanguine avec acidose sans hyperchlorémie, un hémocrite élevé, des protides augmentés une hyperazotémie qui

peut faire croire à tort à une insuffisance rénale ; en fait, c'est l'analyse systématique de la diurèse et de la densité urinaire qui permet le diagnostic.

- En dehors des états de déshydratation, tout est normal ; l'osmolarité sanguine n'est pas élevée. Un signe est fondamental : la polyurie avec densité basse (inférieure à 1010) et osmolarité inférieure à 300 MosM. Cette polyurie atteint 1,5 à 2 litres chez un nourrisson de 3 mois qui urine normalement 400 à 500 ml.

Mais trois épreuves essentielles vont permettre de faire le diagnostic du diabète insipide néphrogénique

- Epreuve de Carter-Robbins n'entraîne aucune réduction de la diurèse, ni aucune élévation de la densité urinaire. Elle doit être pratiquée avec prudence car ces malades ne la tolèrent pas toujours bien.
 - L'injection d'ADH (0,1 unité IV) ne réduit pas la diurèse
 - Le dosage d'ADH dans le sérum ou dans les urines montre un chiffre normal ou élevé.
- La génétique des diabètes néphrogéniques héréditaires n'est pas univoque. Lestradet, dans une étude des cas publiés en 1960 conclut à 4 types.

1er Type

Se transmet comme un caractère récessif lié au sexe.

Seule les garçons sont atteints et les femmes transmettent la tare sans être atteintes. Les pères ne transmettent jamais la tare à leurs fils.

2e Type

Se présente comme une tare récessive liée au sexe, mais les femmes peuvent être atteintes à des degrés divers. Il s'agirait d'un phénomène de limitation lié au chromosome sexuel féminin, non porteur de tare.

3ème type

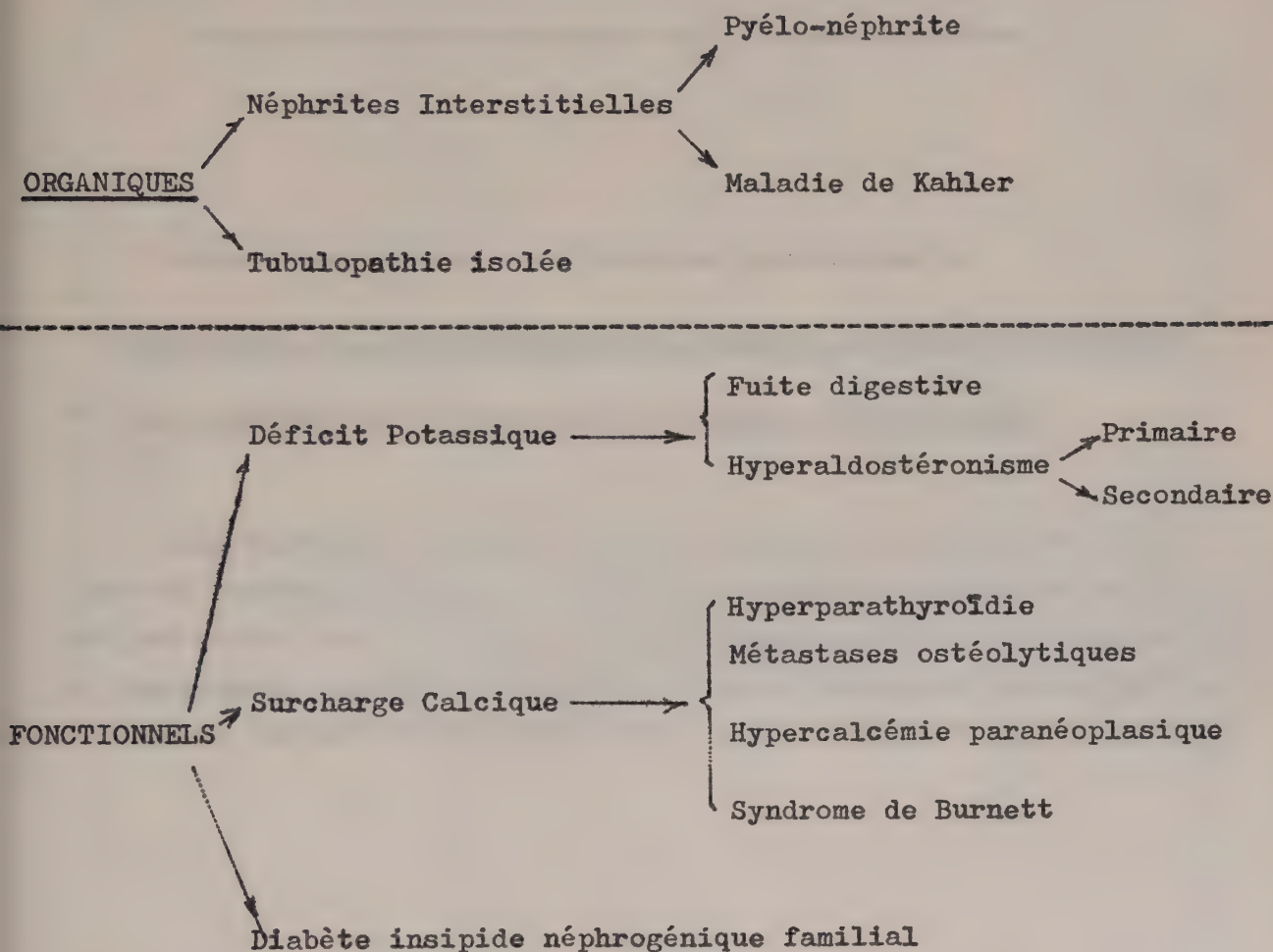
Il s'agirait d'un caractère dominant autosomique, avec une pénétrance souvent incomplète ou même nulle chez la femme. Mais des femmes peuvent présenter la tare dans sa forme majeure, et surtout des hommes peuvent transmettre la tare directement tant à leur fils, qu'à leur fille.

4ème type

Cas sporadiques, mais une enquête familiale plus poussée aurait peut être permis de retrouver la tare dans une forme mineure.

Telle est donc la liste des néphropathies responsables d'un syndrome polyuro-polydipsique ; nous allons les récapitulées dans un tableau ; elles ont toutes un trait commun : elles sont résistantes à la vasopressine.

DIABETES INSIPIDES NEPHROGENIQUES



EN CONCLUSION
DE CETTE ETUDE CLINIQUE

Nous allons dresser deux tableaux pour résumer :

- 1°) Les étapes de l'exploration d'un syndrome polyuro-polydipsique
- 2°) Les résultats de l'exploration dynamique fonctionnelle

Nous verrons à la suite de ces tableaux que si au terme des épreuves fonctionnelles, on arrive au diagnostic de diabète insipide, il est par contre très difficile de différencier diabète insipide organique et fonctionnel ; seule l'épreuve de déconditionnement permet parfois le partage et devra être effectuée avant tout traitement au long cours.

1°) ETAPES DE L'EXPLORATION D'UN SYNDROME POLYURO-POLYDIPSIQUE

48

S.P.P.

1ère Etape	2ème Etape	3ème Etape
Clinique Radiologique Biologique Diabète sucré (glycosurie) Hyperthyroïdie (fx I₁₃₁ ✓) Syndrome Cushing (17 OHCS ✓)	Exploration fonctionnelle dynamique Potomanie récente (toutes épreuves ⊕) Diabète insipide (seule post hypophyse ⊕ ⊕)	Essai de Déconditionnement Diabète insipide induit (succès total) Diabète insipide organique + potomanie (succès partiel)
Destruction neuro hypophysaire (contexte tumoral ou post- opératoire - examens biologiques) Néphropathie contexte, bilan rénal altéré	Diabète néphrogénique (toutes les épreuves ⊕) (—)	Diabète insipide organique (Echec total)

Diabète insulino-dépendant	(Diabète de type 1)	Diabète insulino-dépendant
Diabète de type 2	(Diabète de type 2)	Diabète insulino-indépendant
Diabète gestationnel	(Diabète gestationnel)	Diabète insulino-indépendant
Diabète de type 1	(Diabète de type 1)	Diabète insulino-dépendant

Diabète de type 1 : maladie auto-immune, début avant 40 ans, nécessite un traitement à vie par insuline.

Diabète de type 2 : lié à l'obésité et à la sédentarité, peut être traité par des médicaments ou l'insuline.

Diabète gestationnel : apparaît pendant la grossesse, disparaît après l'accouchement.

2°) LES RESULTATS DE L'EXPLORATION DYNAMIQUE FONCTIONNELLE

	Potomanie Récente	Polydipsie par emballement des centres de la soif	Diabète insipide néphrogenique	Diabète insipide induit	Diabète insipide organique
Restriction hydrique Sérum salé hypertoni- que	+	+	-	-	-
Eau salée					
49					
Nicotine	+ réponse faible	-	-	-	-
Post-hypophyse	+ réponse faible	+	-	+	+

cadre hypothétique

T R A I T E M E N T

=====

T R A I T E M E N T E T I O L O G I Q U E

Nous avons vu que certains diabètes insipides étaient manifestement secondaires, il va sans dire que le traitement doit d'abord s'adresser à la cause.

C'est ainsi qu'on a pu dans certains cas, guérir un diabète insipide temporairement ou définitivement:

- 1°) Par l'ablation d'une tumeur de l'hypophyse ou du voisinage, d'un kyste supra sellaire, d'origine inflammatoire ou traumatique.
- 2°) Par le traitement d'une syphilis , d'une méningite tuberculeuse.
- 3°) Par irradiation de lésions lymphogranulotateuses ou xanthomateuses.
- 4°) Par l'administration de corticoïdes anti-inflammatoires dans certains cas de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Mais il faut reconnaître que de telles éventualités restent exceptionnelles, soit que la cause demeure indéterminée, soit qu'elle reste inaccessible à tout traitement direct.

ESSAI DE DECONDITIONNEMENT

Que nous avons déjà évoqué lors des examens complémentaires, doit être entrepris dans les seuls cas où n'existe aucune cause organique et où le diabète insipide paraît idiopathique et possiblement d'origine fonctionnelle avant tout traitement au long cours.

Nous ne redonnerons pas le principe ni les modalités de cette épreuve. Le succès de celle-ci est fonction du pouvoir de conviction du thérapeute et de la suggestivité du sujet. Elle n'a de valeur que si elle est positive. Elle permet alors d'affirmer formellement le caractère fonctionnel du diabète insipide et aura évité une thérapeutique indéfiniment poursuivie.

Si la polydipsie est seulement atténuée, réduction de la composante potomaniaque qui renforce un diabète insipide organique.

Si elle est inchangée, diabète insipide organique ou fonctionnel indéconditionnable.

Le traitement au long cours devient inévitable.

THE
CONSTITUTION

The first principle of the Constitution is that the Government is established by the people. The second principle is that the Government is limited in its powers. The third principle is that the Government is responsible to the people. The fourth principle is that the Government is elected by the people. The fifth principle is that the Government is subject to the law. The sixth principle is that the Government is accountable to the people. The seventh principle is that the Government is transparent. The eighth principle is that the Government is efficient. The ninth principle is that the Government is fair. The tenth principle is that the Government is just. The eleventh principle is that the Government is honest. The twelfth principle is that the Government is brave. The thirteenth principle is that the Government is wise. The fourteenth principle is that the Government is kind. The fifteenth principle is that the Government is gentle. The sixteenth principle is that the Government is patient. The seventeenth principle is that the Government is humble. The eighteenth principle is that the Government is modest. The nineteenth principle is that the Government is simple. The twentieth principle is that the Government is plain. The twenty-first principle is that the Government is unassuming. The twenty-second principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-third principle is that the Government is unobnoxious. The twenty-fourth principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-fifth principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-sixth principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-seventh principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-eighth principle is that the Government is unobtrusive. The twenty-ninth principle is that the Government is unobtrusive. The thirtieth principle is that the Government is unobtrusive.

T R A I T E M E N T C L A S S I Q U E

Jusqu'à ces dernières années, l'hormonothérapie post hypophysaire, a été le seul traitement. Puis sont venus s'y ajouter les salidiurétiques.

A) L'hormonothérapie substitutive post-hypophysaire

Plusieurs formes d'administration sont possibles.

- Poudre de post hypophyse

Présentée sous forme d'une préparation finement pulvérisée et utilisée en plusieurs prises nasales quotidiennes de 1 à 2 cg.

Certains malades, cependant doivent renoncer à ce traitement à cause de l'irritation locale chronique qu'il peut provoquer.

- Voie parentérale

La pitressine est injectée en solution aqueuse et par voie sous cutanée ou intra musculaire. Son effet ne s'exerce que pendant huit heures environ, de sorte qu'un traitement réellement compensateur exigerait 3 injections quotidiennes, tout au moins une matin et soir.

La dose habituelle est de 5 unités (ocytociques) par injection. Des doses plus élevées n'ont pas une action plus durable, mais on peut utiliser des préparations à action prolongée (de 24 heures à 72 heures): suspension huileuse de tannate de vasopressine ou post-hypophyse polyvinyl pyrrolidone. Ce dernier véhicule est susceptible à longue échéance de s'accumuler dans certains tissus (osseux, pulmonaire, hépatique, rénal.) Ce risque de thésaurismose ne paraît tout de même pas fréquent.

Cependant ces solutions retard sont parfois de résorption irrégulière, et par là, de durée d'action imprévisible maintenant retirées du commerce.

PROPOSÉ

Le présent projet a été soumis à l'examen de la Commission des Finances, qui a émis les observations suivantes :

La Commission des Finances a examiné le projet et a émis les observations suivantes :

La présente est injectée en solution aqueuse et par voie sous cutanée ou intra musculaire. Son effet ne s'exerce que pendant huit heures. La dose habituelle est de 2 unités (oxytocine) par injection. Des doses plus élevées n'ont pas une action plus durable, mais on peut utiliser des préparations à action prolongée (de 24 heures à 72 heures) : vinyl pyrrolidone. Ce dernier véhicule est susceptible à longue échéance de s'accumuler dans certains tissus (casseux, gommeux, réticulé, etc.). Cependant ces solutions retard sont parfois de réception insuffisante.

-Voie perlinguale

Parait inefficace et de portée limitée.

Les préparations délivrées jusqu'à ce jour dans le commerce garde un pouvoir vaso-presseur et ocytocique, dont les effets ne sont pas négligeables et peuvent être désagréables se traduisant par une pâleur, une sensation d'angoisse, des coliques.

L'existence de troubles vasculaires, notamment crise d'angor ou céphalées sont une contre indication de la médication.

Plus récemment, a été utilisée une lysine vasopressine synthétique libérée de toute contamination protidique.

La substitution d'une molécule de lysine à celle d'arginine semble renforcer l'action antipolyurique et diminuer les effets secondaires.

Administrée par pulvérisations nasales quatre à six fois par jour, elle est le plus souvent bien tolérée.

Il arrivait que certains malades abandonnaient le traitement qui devait durer toute la vie, l'affection n'entraînant pour eux que l'inconvénient d'ingérer de grandes quantités d'eau.

B)- Les salidiurétiques

De nombreux diurétiques possèdent l'action paradoxale antipolyurique au cours du diabète insipide.

1°) Le chlorothiazide

A été un des tous premiers étudiés.

Chez l'homme comme chez l'animal :

- il diminue le volume des urines
- augmente leur osmolarité
- réduit la clearance de l'eau libre, Cf H₂O.

Le mécanisme d'action est loin d'être élucidé, malgré les nombreuses hypothèses envisagées.

- Son mode d'action ne semble pas identique à celui de la vasopressine : il agit sur les diabètes néphrogéniques pitressino résistant ;

Des études in vitro montrent qu'il est incapable de favoriser un transfert d'eau à travers une membrane cellulaire à l'inverse de l'hormone antidiurétique.

- Une chute de la filtration glomérulaire a été invoquée, mais le chlorothiazide ne déprime nullement la clearance glomérulaire comme l'ont montré la plupart des expérimentateurs.

- On a voulu faire jouer un rôle à un hyperaldostéronisme secondaire à la déplétion sodée. Quelques expériences ont infirmé cette hypothèse.

- Le rôle de la déplétion sodée sur les ingesta hydrique reste à l'heure actuelle discutée.

Cependant il ne semble pas avoir été observé de chute de l'osmolarité sanguine sous thiazidique.

A l'heure actuelle, deux seuls faits semblent établis :

- le chlorothiazide élève l'osmolarité urinaire par inhibition de la réabsorption distale de sodium.
- Diminue le volume urinaire qui parvient au niveau distal.

Ces deux effets se conjugent pour abaisser la clearance de l'eau libre.

2°) Les spirolactones

Dépriment la diurèse des diabètes insipides.

Elèvent l'osmolarité urinaire.

Leur mode d'action suscite les mêmes hypothèses mais ils sont comme avantage de ne pas provoquer de déplétion potassique.

Certains auteurs les associent aux thiazidiques.

3°) Acide éthacrinique et la furosémide

Peuvent être utilisés.

Leur point d'impact est essentiellement distal et original car ils sont les seuls à inhiber la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Ils augmentent la clearance osmotique au cours du diabète insipide et réduisent la clearance de l'eau libre.

Cependant leur efficacité au long cours semble moins grande que celle des thiazides.

- Le traitement au long cours du diabète insipide par les salidiurétiques a été préconisé par de nombreux auteurs.

- Soit seul, avec réduction des apports sodés pour éviter, toute diurèse osmotique surajoutée et éventuelle recharge potassique.

Mais la réduction du syndrome polyurodipsique n'est souvent que partielle et la clearance de l'eau libre reste positive.

De plus la nécessité d'une poursuite indéfinie du traitement oblige à considérer les risques à long terme de ces substances :

Diabétogène et hyperglycémiant.

- Soit associé, à l'opothérapie post hypophysaire dont il permet de réduire considérablement les doses.

Cette association est une formule thérapeutique volontiers adoptée en pratique.

L'administration matinale d'un comprimé d'un composé salidiurétique associée à la prise nasale mono ou bi quotidienne de post-hypophyse suffit bien souvent à obtenir un équilibre thérapeutique aussi peu contraignant que possible pour le malade.

Nouvelle ouverture avec le chlorpropamide

Ou I propyl 3 P Chlorobenzène 5 Sulfonyleurée.

Les inconvénients des autres thérapeutiques ont permis d'accueillir avec intérêt la découverte de l'action antidiurétique d'un sulfamide hypoglycémiant :

"le chlorpropamide

* "Diabinese - Las. Pfizer Clin".

Ce médicament semble être à l'heure actuelle la meilleure méthode de traitement des diabètes insipides.

Rappels sur le chlorpropamide :

Le chlorpropamide fait partie des sulfamides hypoglycémiants de synthèse dérivés des sulfonylurées.

Ils possèdent une action :

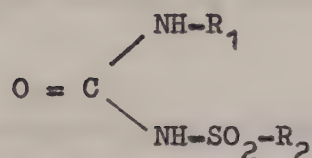
Hypoglycémiante

abaissent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline (théorie de Loubatière, restant actuellement la seule admise).

Antidiabétique

Loubatière attribue aux sulfonylurée des propriétés antidiabétiques, ils corrigent l'insuffisance numérique et fonctionnelle des îlots de Langerhans.

Structure chimique du chlorpropamide



La molécule de chlore augmente et prolonge l'activité du produit.

- Le chlorpropamide est le type des hypoglycémiants d'action lente et prolongée. Sa demie vie sanguine est de 35 heures.

Il ne subit pas de transformations dans l'organisme et est éliminé intact par l'urine.

- Il se présente sous forme de comprimés dosés à 250 mg, administration per os, il est inscrit au tableau A.

C'est à des auteurs brésiliens Arduino, Ferraz, et, Rodrigues que l'on doit la première publication, en 1966, qui est au fond le fruit d'un malentendu, comme le raconte Arduino dans le "Journal of clinical endocrinology de 1966". Un malade traitait son "Diabète" avec succès en prenant de sa propre initiative des comprimés de chlorpropamide. Or ce diabète était en fait un diabète insipide. C'est à partir de cette observation purement fortuite qu'Arduino a prescrit systématiquement dans un certain nombre de syndromes polyuro-polydipsiques, le chlorpropamide, avec des succès d'ailleurs inconstants.

Reforzo, Membrives et coll. à Buenos Aires ont fait la même constatation chez un malade porteur d'un diabète sucré et d'un diabète insipide concomittant, dont le trouble glycémique et la polyurie avaient été corrigés ensemble par le chlorpropamide.

Aujourd'hui les observations sont assez nombreuses pour pouvoir formuler une opinion sur les modalités de cette thérapeutique, dont le mécanisme intime n'est cependant pas encore élucidé.

A la réunion de la société d'Endocrinologie de Marseille en Mai 1968, le Professeur Bricaire, faisant état de 8 observations de ce traitement.

Monsieur le Professeur Bricaire ayant mis à notre disposition ces observations, nous allons les reprendre, pour illustrer l'action de ce médicament .

Observation n° 1

D... G., 56 ans, syndrome polyuro-polydipsique d'installation soudaine en décembre 1964 au décours d'une rhinopharyngite.

Une première hospitalisation quelques semaines plus tard, élimine une lésion organique de la région hypothalamo-hypophysaire, et affirme l'intégrité rénale et vérifie l'authenticité du diabète insipide : Restriction hydrique mal tolérée, absence d'antidiurèse à l'épreuve de l'eau salée.

La prise nasale de poudre de post-hypophyse réduit la diurèse quotidienne à 1,500 L et élève la densité urinaire à 1010.

Le patient est réhospitalisé à nouveau en novembre 1967, après arrêt de l'hormonothérapie. La diurèse de base est de 8 litres et la densité urinaire de 1000 ; la clearance de l'eau libre, sous suppression hydrique de 8 heures, reste positive à 1,5 ml/mn.

Sous surcharge hydrique à raison de 15 ml par Kg, Cf H_2O est positive à + 5ml à la 2e heure et reste positive à + 1,3ml à la 4e heure.

L'adjonction de 100 mg d'acide éthacrynique à la même charge d'eau laisse persister une CH_2O positive à 2,4 ml/mn.

La prise discontinue d'Ig de chlorpropamide par 48 heures en une prise unique de 4 comprimés qui s'accompagne d'une glycémie à 0,70 g, provoque les mêmes résultats sur la diurèse. Le passage à 1g quotidien en une seule prise porte la diurèse à 1,5L. A cette posologie, les explorations suivantes sont effectuées :

Sous restriction hydrique, la $C_F H_2O$ est négative à -2ml/mn. Sous surcharge hydrique l'antidiurèse persiste avec $C_F H_2O$ à - 0,9 ml/mn. L'adjonction de 100 mg d'acide éthacrynique à cette charge d'eau annule l'état d'antidiurèse. ($C_F H_2O$ passant de - 2,6 à + 0,2 ml)

L'administration de 15 ml d'eau par Kg de poids additionnés de 50 g d'éthanol ne supprime pas l'antidiurèse ($C_F H_2O$ à - 0,3 ml/mn)

Le patient quitte le service avec 500 mg par jour de chlorpropamide. La diurèse est de 1300 millilitres, et la densité comprise entre 1010 et 1013. Aucun effet hypoglycémiant n'est observé, et le cycle glycémique n'est pas modifié.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

Sous surcharge hydrique à raison de 15 ml par Kg, O_2 et H_2O est positive à + 2,1 à la 2e heure et reste positive à + 1,5 ml à la 4e heure. L'addition de 100 mg d'acide éthacrynique à la même charge d'eau intense persister une O_2 positive à 2,4 ml/m.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

On a pu constater que les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs.

En résumé

Syndrôme polyuro-polydipsique, avec carence en vasopressine, antérieurement contrôlé par hormonothérapie posthypophysaire, totalement corrigé par le chlorpropamide, qui parvient à négativer la clearance de l'eau libre, sans entraîner le moindre incident.

Observation n° 2

B... G., 37 ans, syndrome polyuro-polydipsique atteignant 30 litres apparu à l'âge de 15 ans au décours d'un épisode fébrile mal étiqueté.

Lors de l'hospitalisation dans le service du Professeur Laroche, la diurèse de base est de 18 litres. Aucune thérapeutique post-hypophysaire n'avait jusque là été entreprise.

Après avoir éliminé toute cause organique, quelques explorations confirment rapidement l'authenticité du diabète insipide ; La suppression hydrique n'est tolérée que pendant trois heures, la C_FH_2O restant positive à + 2,9 ml/mn.

La confrontation de la C_FH_2O sous charges hydrique et hydrosodée montre l'inertie de l'appareil hypothalamo-posthypophysaire avec des chiffres respectifs de + 6,2 ml/mn et 3,7 ml/mn. De même, l'injection sous cutanée de 3 mg de nicotine ne réduit pas la diurèse : CH_2O + 5,84 ml/mn.

Le chlorpropamide, prescrit à la dose quotidienne de 500 mg en une prise unique, négative dès la 24e heure les chiffres à -0,80 ml/mn. La diurèse ne dépasse pas 2L, alors qu'un placebo n'avait entraîné aucune modification significative.

Sous surcharge hydrique, l'antidiurèse persiste avec une C_FH_2O à - 0,98 ml/mn. Le chlorpropamide est interrompu pendant 72 heures ; dans ce laps de temps la C_FH_2O se positive à nouveau à la 24e heure ; une épreuve à la posthypophyse rétablit l'antidiurèse.

Le patient est traité à titre ambulatoire par ce produit à raison de 250 mg toutes les 48 heures, alternant avec un placebo. La diurèse est réduite à 2 L.

En résumé

Syndrome polyuro-polydipsique par carence en vasopressine, vierge de toute thérapeutique, totalement effacé par le chlorpropamide prescrit de façon discontinue.

Observation n° 3

C... H., 20 ans. Polyuro-polydipsie apparue dès la naissance et établi en permanence à 12 l par 24 heures. A l'âge de 14 ans, des extraits post-hypophysaires par prise nasale sont prescrits avec efficacité, mais donne lieu à des céphalées intenses qui rendent le traitement discontinu.

A l'entrée dans le service en décembre 1967, la diurèse du patient, chez qui on ne retrouve aucun antécédent personnel ou familial, notamment polyuro-polydipsique, atteint 14 l, avec une densité à 1000. Les explorations habituelles (de charge hydrique et hydro-sodée, épreuve de la soif et test à la nicotine) confirment rapidement l'authenticité du déficit en ADH pour lequel aucune étiologie n'est décelée.

La mise sous chlorpropamide à raison de 500 mg par jour réduit la diurèse à 3,500 l, avec une densité à 1007. La C_fH_2O sous cette téhrapeutique est négative à - 0,46 ml/mn et devient positive après sa suppression. A ce moment, l'acide éthacrynique prescrit à raison de 100 mg par jour laisse persister une C_fH_2O très positive à + 3,66 ml/mn.

Le malade reprend ses activités avec une dose de chlorpropamide de 500 mg toutes les 48 heures.

En résumé

Diabète insipide vrai, non familial, mais apparu dès la naissance répondant favorablement à la chlorpropamide.

Observation n° 4

M... Ph., 9 ans. Syndrome polyuro-polydipsique apparu à l'âge de 7 ans $\frac{1}{2}$, avec pour seul antécédent un traumatisme crânien deux ans auparavant, et chiffré à 6,500 l. Les extraits post-hypophysaires ramènent la diurèse urinaire de 1003 à 1011 ; ils sont poursuivis jusqu'à l'hospitalisation dans le service en janvier 1968. A cette occasion, on vérifie l'absence de toute lésion hypothalamo-hypophysaire décelable malgré l'existence d'une éruption cutanée du type xanthomateux vérifiée par biopsie, mais sans altération des lipides circulants.

L'arrêt de toute thérapeutique permet de vérifier le diagnostic : diurèse de 6 l, avec densité à 1001, C_FH_2O à + 2 ml/mn. Après épreuve de suppression hydrique, la confrontation des C_FH_2O lors des épreuves à l'eau pure et à l'eau salée ne montre aucune dénivellation appréciable de cette clearance (respectivement : 3,77 ml et 2,83 ml/mn)

La thérapeutique par le chlorpropamide à raison de 250 mg par jour pendant trois jours supprime la polyuro-polydipsie ; diurèse 1400 Cm³, densité 1006.

Sous épreuve de surcharge hydrique, la C_FH_2O est négative.

Aucun malaise hypoglycémique ne survient sous 250 mg par jour. La dose d'entretien est fixée à 125 mg.

En résumé

Négativation de la CH_2O par le chlorpropamide au cours d'un diabète insipide vrai avec xanthomatose cutanée, mais sans lésion haute décelable.

Observation n° 5

H... S., 54 ans. Apparition brutale à l'âge de 50 ans d'un syndrome polyuro-polydipsique de 5 litres. Le diagnostic est vérifié par une épreuve de restriction hydrique mal tolérée, par la négativité de l'épreuve à la nicotine et par la correction de la polyurie grâce à la pitressine.

Après échec d'un essai de déconditionnement un traitement d'entretien par la posthypophyse retard annule la polyurie.

En juin 1957, le traitement par le chlorpropamide, à raison de 500 mg par jour entraîne une diurèse de 1,800 l et une densité de 1008. Aucune étude des clearances de l'eau libre n'est pratiquée. Pour des raisons psychologiques la thérapeutique est arrêtée malgré son efficacité.

En résumé

Syndrome polyuro-polydipsique, sans étiologie organique décelée, corrigé par le chlorpropamide.

Observation n° 6

V... J., 33 ans. A l'âge de 25 ans, au quatrième mois d'une troisième grossesse, installation d'un syndrome polyuro-polydipsique d'emblée à 7 litres.

Le thérapeutique posthypophysaire ne peut être poursuivie en dépit d'un succès initial, car les prises nasales sont inefficaces et la voie parentérale est source d'incidents.

Lors de l'hospitalisation en octobre 1967, aucune lésion hypothalamo-hypophysaire n'est décelée et l'intégrité du fonctionnement rénal est vérifiée.

La diurèse sous surcharge hydrique est de 11, avec une densité inférieure à 1004.

L'épreuve à l'eau salée entraîne une majoration de la diurèse à 1126 ml, sans modification de la densité.

La suppression hydrique ne peut être prolongée plus de 5 heures. La chute pondérale est de 750 g, et la densité urinaire ne dépasse jamais 1002. La prescription de 750 mg de chlorpropamide ramène en 48 heures la diurèse de 6 l à 1,5 l, alors que la densité urinaire s'élève à 1010. La survenue d'un accident hypoglycémique (0,40 g/l) amène à réduire la dose d'entretien à 250 mg par jour.

En résumé

Syndrome polyuro-polydipsique corrigé par le chlorpropamide qui, à la dose de 750 mg, entraîne un accident hypoglycémique. La réduction de la posologie permet de réaliser un équilibre satisfaisant.

Observation n° 7

H... L., 48 ans. Syndrome polyuro-polydipsique, apparu à l'âge de 22 ans au décours d'un conflit psycho-affectif, et traité pendant cinq ans par les extraits posthypophysaires.

Lors de l'hospitalisation en juillet 1967, la diurèse atteint 12 l, la densité urinaire ne dépassant pas 1003.

L'adjonction de sel à la surcharge hydrique augmente la diurèse et modifie peu la densité urinaire qui reste inférieure à 1005.

La prescription de 500 mg de chlorpropamide par jour réduit la diurèse à 2,500 l et élève la densité à 1010, sans qu'apparaisse le moindre incident.

En résumé

Syndrome polyuro-polydipsique, mal étiqueté dans son conditionnement, mais notablement amélioré par le chlorpropamide.

Observation n° 8

H... M., 22 ans. Polyuro-polydipsie de 6 à 7 litres apparue au décours immédiat d'un traumatisme crânien avec perte de connaissance. Un traitement par les extraits posthypophysaires entrepris pendant une durée n'exédant pas un mois entraîne une réduction partielle de la diurèse à 5 l par jour.

A l'entrée dans le service, l'éventualité d'un processus expansif hypothalamo-hypophysaire et d'une atteinte rénale est éliminée et le contexte névrotique fait douter de l'organicité du syndrome. La polyurie de base après suppression de toute thérapeutique avoisine 12 l. La suppression hydrique est bien tolérée avec une $C_F H_2 O$ à - 0,72.

La diurèse sous eau salée se réduit considérablement par rapport à l'épreuve à l'eau pure (410 cm³ contre 910) avec une $C_F H_2 O$ franchement négative à - 2,34. L'adjonction de 50 g d'éthanol à la charge d'eau salée corrige cet état d'antidiurèse, puisque l'élimination est alors de 1200 ml, avec une densité de 1003 ; la $C_F H_2 O$ étant nettement positive à 2,46 ml/mn. Ce résultat témoigne de l'inhibition par l'éthanol de la vasopressine mobilisée par la surcharge sodée.

Le chlorpropamide, prescrit à la dose de 500 mg par jour pendant 5 jours, a un effet très médiocre sur la polyurie qui passe de 6 l à 5 l, tandis que la densité urinaire ne s'élève pas au dessus de 1001.

L'ensemble des données d'explorations nous a conduits à administrer en ambulatoire un placebo, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, avec un résultat progressif et complet : La diurèse est maintenue à 1,5 l.

En résumé

Inefficacité du chlorpropamide dans un cas de potomanie récente avec présence très vraisemblable d'hormone antidiurétique.

COMMENTAIRESA) Efficacité

1°) L'action anti-polyurique du traitement par le chlorpropamide est reconnue par tous les auteurs. Le volume de la diurèse est toujours réduit de façon spectaculaire à un niveau voisin de la normale, parallèlement on note une diminution de la quantité d'eau ingérée. Ces deux effets apportent un confort certain au malade.

Un effet placebo a été éliminé par les auteurs ; Tout essai de remplacement par un autre produit à l'insu du malade a été suivi d'une remontée de la diurèse, environ 36 heures après la dernière prise, ce délai étant expliqué par la demie vie du chlorpropamide.

L'effet est au moins égal à celui des extraits post-hypophysaires et bien supérieur à l'action des diurétiques qui laissent persister une clearance de l'eau libre positive. Au contraire, le chlorpropamide entraîne un état d'antidiurèse : en effet les clearances de l'eau libre deviennent négatives ou se rapprochent de 0 sous l'influence de ce médicament. De plus la surcharge hydrique elle même ne réussit pas à forcer cette antidiurèse (observation 1, 2, 4) et laisse persister une clearance de l'eau libre négative.

2°) Le chlorpropamide détermine donc un effet identique à celui obtenu par les extraits post-hypophysaires, mais son mode d'administration per os le rend plus maniable.

Son action apparait dès les 24 premières heures, mais il semble qu'elle ne soit maximum que vers le 3-4^e jour.

Elle persiste à la dose de 500 mg par jour pendant 48 heures, ce qui n'est guère étonnant compte tenu de la demie vie relativement longue du chlorpropamide.

B) Mode d'action

N'a pas encore été éclairci et est intrigant. Il n'existe en effet aucune corrélation entre son pouvoir hypoglycémiant et son action anti-polyurique en cas de carence en ADH. De fait les autres sulfamides hypoglycémiants ou non sont dépourvus d'action antidiurétique.

Il est possible d'envisager trois mécanismes

1°) Une action de stimulation directe des osmorécepteurs ou une augmentation de la sensibilité des noyaux sécrétant l'hormone doivent être évoquées en premier lieu.

Mais cette action centrale du chlorpropamide ne semble pas devoir être retenue. En effet, le médicament est efficace dans les diabètes insipides familiaux par agénésie probable des noyaux sécrétoires. Par ailleurs, le Professeur Bricaire a montré que l'éthanol qui inhibe la production d'ADH au niveau des noyaux supra-optiques, n'empêchait pas le chlorpropamide d'exercer son action antidiurétique.

Le chlorpropamide n'a donc certainement pas pour point d'impact les noyaux supra-optiques.

2°) Une action inhibitrice sur l'inactivation de l'ADH circulant qui viendrait renforcer et prolonger l'activité de faibles quantités de cette hormone encore produite par certains malades serait aussi possible. Une telle action n'est aucunement prouvée, car le médicament est actif dans des cas où les noyaux hypothalamiques semblent effectivement absents ou détruits.

3°) Une action rénale directe, analogue à celle de l'ADH sur le tube collecteur semble plus probable.

Arduino en avait fourni le premier argument en montrant l'absence d'effet du chlorpropamide dans un cas de diabète insipide néphrogénique résistant par définition à la pitressine. D'autre part, tous les auteurs sont d'accord pour dire n'avoir observé aucune modification significative de la filtration glomérulaire appréciée par les clearances de créatinines endogène, ni aucune modification des clearances osmolaires, seules, comme nous l'avons déjà signalé les clearances d'eau libre deviennent négatives ou se rapprochent de 0 sous l'effet du chlorpropamide qui

Il est donc évident que la réaction de l'organisme est
une réaction d'adaptation à l'environnement. De fait, les
réactions de l'organisme sont des réactions d'adaptation.

La réaction d'adaptation

La réaction d'adaptation est une réaction qui permet à l'organisme
de s'adapter à son environnement. Elle est caractérisée par une
réponse rapide et efficace à un stimulus.

La réaction d'adaptation est une réaction qui permet à l'organisme
de s'adapter à son environnement. Elle est caractérisée par une
réponse rapide et efficace à un stimulus. Elle est une réaction
d'adaptation à l'environnement. Elle est une réaction d'adaptation
à l'environnement. Elle est une réaction d'adaptation à l'environnement.

La réaction d'adaptation

La réaction d'adaptation est une réaction qui permet à l'organisme
de s'adapter à son environnement. Elle est caractérisée par une
réponse rapide et efficace à un stimulus. Elle est une réaction
d'adaptation à l'environnement. Elle est une réaction d'adaptation
à l'environnement. Elle est une réaction d'adaptation à l'environnement.

réaction.

2°) Une action rapide directe, analogue à celle de l'AMP sur la cible.

Après avoir fourni le premier argument en montrant l'absence

de l'effet du chlorhydrate dans un cas de réaction d'adaptation

à la filtration électrolytique par les chlorures de potassium

et de sodium, nous avons déjà signalé les chlorures de potassium

et de sodium. Les chlorures de potassium et de sodium sont des

chlorures de potassium et de sodium. Les chlorures de potassium

semble donc agir de façon exclusive sur la réabsorption de l'eau au niveau distal.

Un autre argument en faveur de l'action distale du chlorpropamide est fourni par les observations du Pr Bricaire qui a montré que l'anti-diurèse due à ce produit était annulée par l'acide éthacrynique (observation n° 1). Ce diurétique en effet, qu'il agisse selon les auteurs en supprimant le gradient corticopapillaires par blocage de la réabsorption du sodium dans l'anse descendante ou qu'il agisse directement sur le tube collecteur, annule l'action de l'ADH sur la concentration des urines.

Pour apprécier l'action du chlorpropamide sur le pouvoir de concentration du rein, l'épreuve de la soif est la plus couramment pratiquée. Reville et coll. ont étudié comment ce produit agissait dans des conditions de diurèse osmotique au mannitol. Ils ont pu comparer chez un même malade les effets respectifs sur la diurèse osmotique du chlorpropamide et de la post-hypophyse. Au cours de l'épreuve avec le chlorpropamide la diurèse et les clearances d'eau libre qui sont restées faiblement positives, ont été légèrement supérieures aux valeurs de l'épreuve avec la post-hypophyse. Donc dans ces conditions de diurèse osmotique, le rein concentre les urines aussi bien avec le chlorpropamide sans ADH qu'avec ADH seul.

Les mécanismes d'action de l'hormone post-hypophysaire et du chlorpropamide apparaissent donc très superposables. Il était donc intéressant de vérifier si l'action du sulfamide faisait intervenir l'AMP cyclique selon des mécanismes qui l'apparenteraient de façon formelle au mode d'action de l'ADH.

Une observation du Pr Mornex (Lyon) posait le problème : chez un de ses malades traité par l'Endoxan pour maladie de Hand-Schuller-Christian, il note un échec total du chlorpropamide dans un diabète insipide absolument authentique. Or on sait que l'Endoxan et les antimétabolites bloquent certaines activités intra-cellulaires notamment au niveau de l'A.M.P. cyclique.

Certains auteurs ont pu vérifier que le chlorpropamide exerce son action antidiurétique en augmentant la sensibilité du tube distal à des

traces de vasopressine ou de peptides à action ADH qui persistent au cours du diabète insipide. Mais surtout que l'incapacité du chlorpropamide de potentialiser les effets de quantités élevées de vasopressine indique qu'il partage sans doute avec l'ADH un même site d'action. Mais le chlorpropamide n'augmentant pas les effets de l'A.M.P. cyclique, le point d'impact exact à l'intérieur de la cellule cible reste à préciser.

C) Posologie

La posologie nécessaire varie entre 250 et 700 mg par jour, elle doit être adaptée à chaque malade. Il est nécessaire de commencer par des doses faibles et de les augmenter par paliers.

Il semble qu'une posologie de 500 mg par jour soit suffisante pour réduire la polyurie et augmenter la pression osmotique des urines à 300 milli-osmols par litre, de plus cette dose permettrait d'éviter des accidents majeurs.

Actuellement, plusieurs malades du Pr Bricaire sont à une dose d'entretien de 250 mg tous les deux jours, et sont bien équilibrés.

D) Effets secondaires

Le chlorpropamide se révèle d'un maniement plus efficace que les extraits post-hypophysaires ou les diurétiques thiazidiques. Les reculs thérapeutiques commencent maintenant à être suffisants pour dénombrer les incidents et accidents résultant de l'utilisation du médicament. Un malade de Meinders bénéficie de ce traitement depuis 6 ans.

Chez les diabètes sucrés traités par ce sulfamide, ont été signalés la survenue d'éruptions, d'ictères de type cholestatiques, d'anomalies de l'hématopoïèse de type purpura thrombopénique. Ces accidents sont trop exceptionnels pour être pris en considération, mais ils sont à garder en mémoire.

L'effet antabuse

du médicament signalé par certains auteurs, a pour seul inconvénient d'interrompre parfois spontanément la thérapeutique. (Une malade du Pr Bricaire qui se plaignait d'un effet antabuse après l'absorption d'un demi verre de vin, a résolu le problème en ne prenant plus d'alcool).

. Chez le sujet insipide, par contre, les dangers d'accidents hypoglycémiques ne doivent pas être sous estimés.

Ces accidents sont rares et semblent apparaître que lorsque l'utilisation du chlorpropamide à fortes doses, supérieures à 500 mg par jour.

Ainsi dans l'observation n° 6, un tel accident est survenu avec une glycémie à 0,40 g/l mais la réduction de la posologie de 750 mg à 250 mg permet de poursuivre le traitement et de réaliser un équilibre satisfaisant.

Reforzo et Membrives signalent eux aussi un accident hypoglycémique avec une dose de 1 g par jour.

Beaufils signale un cas où le traitement a dû être interrompu en raison d'une hypoglycémie sévère (enfant de 4 ans). Le Pr. François (Lyon) relate un cas de coma hypoglycémique prolongé chez une femme traitée par le chlorpropamide en ville. Mais ces deux cas semblent associer une atteinte hypophysaire à l'atteinte post-hypophysaire. Il semble qu'il y ait lieu d'être particulièrement prudent dans la prescription de cette thérapeutique chez les hypophysectomisés, ou les insuffisants hypophysaires, en raison du déficit en ACTH et en STH qui les rendent hypersensibles à l'insuline. De même, cette prudence est de mise si des circonstances imprévues amènent les malades à jeuner.

On ne peut donc pas parler d'une inocuité totale du produit. Les conséquences lointaines sur l'état des îlots de Langerhans et l'insulino-sécrétion restent hypothétiques. Le danger de la surcharge pondérale, conséquence de l'action du sulfamide sur l'action de l'insuline est réel.

Il est donc sur le plan pratique, prudent de déconseiller l'utilisation du produit à fortes doses en cas de déficit du système hyperglycémiant.

E) Indications

Néanmoins, en raison du caractère peu satisfaisant des médicaments jusque là utilisés dans le traitement du diabète insipide, le chlorpropamide apparaît actuellement comme la meilleure arme thérapeutique.

Il doit être réservé aux diabètes insipides purs sans insuffisance hypophysaire, chez les sujets jeunes, chez lesquels l'usage de la prise nasale est mal toléré et où un usage prolongé d'injections de post-hypophyse retard est mal accepté et non sans inconvénients.

Mr le Professeur Bricaire suggèrait que ce produit pourrait peut être assurer un certain nombre de déconditionnement de diabètes insipides induits ; en effet, son action prolongée permettrait d'employer une médication intercalaire placebo. Tourniaire (Lyon) relate d'ailleurs le déconditionnement involontaire d'une malade. Celle-ci est traitée pendant 6 mois par le chlorpropamide, abandonne cette thérapeutique par lassitude, et elle a été débarrassée de son syndrome polyuro-polydipsique. Le diagnostic a posteriori de potomane était confirmé.

EN CONCLUSION

Le chlorpropamide apparait donc tout aussi efficace que l'hormone post-hypophysaire. Comme elle, il corrige le syndrome polyuro-polydipsique, provoque un état d'antidiurèse, et permet de négativer la clearance de l'eau libre.

Mais il est plus maniable que la vasopressine, il est actif per os et expose, sans doute, à moins de déboires sous réserve d'un contrôle régulier de l'équilibre glycémique.

Actuellement, il occupe la première place dans le traitement de cette maladie. Cependant d'autres médicaments sont à l'étude, ne présentant pas ce risque d'hypoglycémique. Une note a été présentée à l'Académie des Sciences à propos du Clofibrate, mais peu de publications sont parues à cette date.

C O N C L U S I O N

Parmi les syndromes polyuro-polydipsiques, nous avons distingué le diabète insipide. Affection peu grave, mais de fréquence accrue ces dernières années, par les progrès de la neurochirurgie et l'extension de l'hypophysiolyse isotopique dans le traitement de certains cancers génitaux.

1) Le diabète insipide vrai répond à la définition physiopathologique suivante "maladie du déficit de l'antidiurèse avec une clearance de l'eau libre qui demeure positive en toutes conditions métaboliques et classiquement liée à une carence en vasopressine".

La vasopressine, ou ADH ou antidiurétique hormone a été isolée par Du Vigneaud en 1953. Elle est représentée chez l'homme par l'arginine vasopressine, octapeptide secreté par les noyaux supra optiques et paraventriculaires situés dans l'hypothalamus antérieur et stocké dans le lobe postérieur de l'hypophyse.

La régulation met en jeu des stimuli osmotiques (qui sont primordiaux) et volumétriques. De nombreuses drogues modifient sa libération.

Elle a pour point d'impact le tube contourné distal et le tube collecteur, et, favorise la réabsorption de l'eau déterminée par l'hyper-tonie de la médulla. Réabsorption facultative et hormono-dépendante.

Son mécanisme d'action est encore discuté. Elle semble augmenter la perméabilité de l'eau du tube collecteur en élargissant les pores des membranes cellulaires, son mécanisme passerait par la transformation de l'A.T.P. en A.M.P. cyclique.

2°) Le diabète insipide se caractérise comme tout syndrome polyuro-polydipsique par deux symptômes :

- Une polyurie considérable, pouvant atteindre 20 litres par 24 h et même plus. Les urines sont de faible densité sans éléments anormaux, et la concentration de 50 à 200 milli osmoles par litre.

- Une polydipsie amenant souvent les malades à consulter, permanente, impérieuse, énorme.

3°) Les examens complémentaires sont de deux ordres :

- Des examens à visée étiologique qui permettent d'éliminer un traumatisme, une tumeur de la base du crâne, une infection ou une maladie de système, toute cause pouvant toucher le tractus supra-optico-hypophysaire à un niveau quelconque et être à l'origine du diabète insipide. Le diabète insipide dit "essentiell" étant une éventualité fréquente mais qui demande à être surveillée attentivement pour ne pas laisser une tumeur se développer à bas bruit.

- Des épreuves d'exploration hormonale dynamique qui sont très nombreuses, doivent être menées dans un ordre bien précis.

Ce sont des épreuves discriminatives, au terme desquelles est démontrée l'impossibilité de toute stimulation de la sécrétion de vasopressine dans le diabète insipide et qui permettent donc de le différencier des autres syndromes polyuro-polydipsiques.

S'il est vrai qu'au terme de ces épreuves fonctionnelles on arrive au diagnostic de diabète insipide, il est par contre très difficile de différencier diabète insipide organique et fonctionnel ou induit. Seule l'épreuve de déconditionnement permet parfois d'affirmer "a postériori" le caractère induit. Mais des échecs à cette tentative sont fréquents.

4°) Le traitement

- Un traitement étiologique s'impose si le diabète est manifestement secondaire.

- L'hormonothérapie substitutive était jusqu'à ces dernières années la seule option malgré ses inconvénients. Risque d'intolérance locale, courte durée d'action pour la voie nasale, relative fréquence des injections, variabilité de la durée d'action pour la voie parentérale.

- Les salidiurétiques ont été préconisés, mais leur action n'est souvent que partielle et la clearance de l'eau libre reste positive.

- La découverte fortuite de l'action antipolyurique du chlorpropamide a permis une nouvelle ouverture.

- Le chlorpropamide est tout aussi efficace que l'hormone post-hypophysaire, mais il est plus maniable. Il est actif per os.

- Il réduit la polyurie et la soif à un niveau voisin de la normale, apportant au malade un confort certain.

- Son action apparait dès les 24 premières heures, mais n'est maximale que vers le 3-4^e jour. Elle persiste 48 h environ.

- Son mode d'action est encore hypothétique. Une action "ADH like" est probable; action rénale directe sur le tube collecteur. Le chlorpropamide provoque une antidiurèse et permet de négativer la clearance de l'eau libre.

- Il semble parfaitement toléré à la dose de 250 mg par jour, plus rarement de 500 mg qui paraissent suffisantes et n'entraînent pas de risques majeurs.

Il faut néanmoins se méfier des accidents hypoglycémiques rarement décrits, survenant pour des doses élevées, toujours supérieures à 500 mg par jour, ou chez des patients présentant une fragilité du système hyperglycémiant, patients atteints d'insuffisance antéhypophysaire ou sujets âgés.

Un contrôle régulier de l'équilibre glycémique est donc une mesure rationnelle de sécurité.

- Le chlorpropamide doit être réservé aux diabètes insipides purs, sans insuffisance hypophysaire, chez les sujets jeunes chez lesquels l'usage de la prise nasale ou un usage prolongé d'injection de post-hypophyse est mal toléré ou mal accepté et non sans inconvénient.

Mais dans ces cas, le chlorpropamide occupe actuellement la première place dans le traitement du diabète insipide.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BRICAIRE

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - Albeau-Fernet (N.), Romain (J.D.), Chabot (J.), Mazalton (A.), Berheim (P.).
Les problèmes diagnostiques du diabète insipide (a propos de deux observations)
Ann. Endoc. 1963 24 , 605-617
- 2 - Arduino (F.), Ferraz (FP.), and Rodriguez (I.)
Antidiurétic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus.
J. Clin. Endoc. Metab. 1966, 26, 1325-1328
- 3 - Beaufils (F.), Chapman (A.), Nedey (R.)
Un cas de pinealome ectopique avec hypernatrémie par manque de soif et diabète insipide traité par le chlorpropamide.
Anesth. Anal. Rean. 1968 25 - 430-439
- 4 - Bernard (PM.), Fenasse (R.), Zafiropoulos (A.), Amichot (JL.), Laugier Mme
Diabète insipide par toxoplasmose acquise
Marseille médical 1969, 2, 173-174
- 5 - Bertrand (CM.)
Traitement du diabète insipide pitessino dépendant par le clofibrate à propos du 1er cas traité. Recul thérapeutique de trois ans sans phénomène d'échappement.
Arch. Med. de Normandie 1970 - 1 - 37-44
- 6 - Bhatra (S.), Halden (D.), Montgomery (D.)
Chlorpropamide in diabete insipidus.
The Lancet, 1969 - 5 - 729

- 7 - Bricaire (H.), et coll.
L'hormone antidiurétique, notions nouvelles de physiologie et physio-pathologie.
Pathol. et Biol. 1961, 9, 1951
- 8 - Bricaire H., Saltiel H., Schaison (G.), Valcke (JC.)
Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide.
Ann. Endoc. 1969, 30, 61-69
- 9 - Bricaire (H.), Saltiel (H.)
Traitement du diabète insipide bases physiologiques et protocole d'application
Revue Prat. 1968, 18, 795-802
- 10 - Caquet (R.)
Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide
Semaine des Hôpitaux 1969 - 45, 2690-2691
- 11 - Decourt (J.), Louchard (J.), Michard (JP.)
Diabète insipide auto-entretenu et potomanies par entraînement succédant à un diabète insipide antérieur d'origine traumatique.
Revue Fr. Endoc. Clin. Natr. et Metab. 1964, 5, 227-232
- 12 - Decourt (J.), Bonhote (D.) et Samson (M.)
Action de l'extrait post-hypophysaire sur l'élimination urinaire de l'eau et des électrolytes.
Ann. Endoc. 1957, 18, 535-543
- 13 - Delbarre (F.), Paolaggi (JB.) et Basset (F.)
Thésaurismose "artificielle" par polivinyl pyrrolidone : présentation de deux cas.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1964 - 155, 243-245.
- 14 - Ferrario (G.), Natangelo (R.)
I saluretici e la chlorpropamide nella terapici del diabète insipido.
Riv. Mens. Instituti. Ospita di Milano 1968, 63, 804-820.
- 15 - Froyshow (RS.), Haugen (HN.)
Chlorpropamide treatmen in diabetes insipidus.
Acta. Med. Scand. 1968 - 183, 397-400.

Acta. Med. Scand. 1958 - 1959, 257-260.

12 - Frydman (M.), Hansen (W.).

Il s'agit d'un cas de chloroforme dans le sang et l'urine.
Bull. Med. Internat. Capita di Milano 1955, 25, 204-205.

11 - Delbort (E.), Paoletti (U.) et Basset (L.).
Ann. Soc. Med. Paris 1954 - 1955, 245-246.

10 - L'esset et des électrolytes.

9 - L'esset et des électrolytes.

8 - L'esset et des électrolytes.

7 - L'esset et des électrolytes.

6 - L'esset et des électrolytes.

5 - L'esset et des électrolytes.

4 - L'esset et des électrolytes.

3 - L'esset et des électrolytes.

- 16 - Gilbert Dreyfus, (G.) Sebaoum, (J.), Delzant (G.)
Emploi de la chlorothiazide dans les syndromes polyuro-polydipsiques.
Ann. Endoc. 1960, 21, 430-436
- 17 - Gilbert Dreyfus, (G.) Sebaoum, (J.), Delzant (G.), Mme. Malinsky (M.)
Un an d'expérience du chlorpropamide dans le traitement du diabète insipide (à propos de II observations).
Ann. Endoc. 1969, 30, 71-76
- 18 - Hazard (R.), Cheymol (I.), Levy (J.), Boissier (JR.), Lechat (P.)
Manuel de pharmacologie.
Masson et Cie Editeur Paris 1963
- 19 - Hocken (AG.), Longson (D.),
Réduction of free water clearance by chlorpropamide.
Bri. Med. 1968, I, 355-356
- 20 - Kumar (RS.), Sutow (WW.), Cole (VW.)
Chlorpropamide in diabètes insipidus
The Lancet 1969, 15, 577-578
- 21 - Lelong (M.) et coll.
Diabète insipide pitressino sensible familial.
Ann. Ped. Suppl. Sem. Hôp. 1959, 35, 615 - 621.
- 22 - Lestradet (H.)
Le diabète insipide néphrogénique.
Rev. de Med. 1960, I, 309-316
- 23 - Meinders (AE.), Touber (JL.), De Vries (IA.)
Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus.
The Lancet 1967, 2, 544-546
- 24 - Pelepol (P.)
Le diabète insipide.
Corse Méditerranée Médical 1968 - 35-53.
- 25 - Rappaport (R.)
Les tumeurs diencéphalo-hypopituitaires chez l'enfant.
Revue de Med. 1962, 32 - 769-773

- 26 - Reville (P.H.), Buchheit (F.) et De La Harpe (F.)
Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide.
Strasbourg Med. 1969 - 4, 314-327
- 27 - Royer (R.), Debry (G.), Lamarche (M.), Kessel (P.)
Sulfamides hypoglycémiants et effet antabuse.
Presse médicale 1964 - 72 , 661-662
- 28 - Royer (P.)
Les diabètes insipides vasopressino résistants de l'enfant
Concours Med. 1968, 42, 6795-6801
- 29 - Shibanosuki (K.), Mitsuo (I.)
Antidiurétique effect of diguanides
The Lancet 1966, 3, 530-532
- 30 - Table ronde sur le traitement du diabète insipide par le diabinese
Lyon Medical 1969, 222, 649-674.

